

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年3月23日 (23.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/030947 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/404 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
A61K 31/381 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/498 (2006.01) A61K 31/635 (2006.01)  
A61K 31/64 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)

光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所  
内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/017238

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日:

2005年9月13日 (13.09.2005)

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

60/609,452 2004年9月13日 (13.09.2004) US  
特願2005-054150 2005年2月28日 (28.02.2005) JP  
特願2005-054475 2005年2月28日 (28.02.2005) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 大和 隆志 (OWA, Takashi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 小澤 陽一 (OZAWA, Yoichi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 仙波 太郎 (SEMBA, Taro) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: JOINT USE OF SULFONAMIDE BASED COMPOUND WITH ANGIOGENESIS INHIBITOR

(54) 発明の名称: スルホンアミド含有化合物の血管新生阻害物質との併用

(57) Abstract: A pharmaceutical composition comprising a sulfonamide based compound combined with an angiogenesis inhibitor.

(57) 要約: 本発明は、スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを組み合わせてなる医薬組成物に関する。

## 明 紹 書

## スルホンアミド含有化合物の血管新生阻害物質との併用

## 5 技術分野

本発明は、スルホンアミド含有化合物と、血管新生阻害物質、詳しくは VEGF 阻害物質あるいは FGF 阻害物質とを組み合わせてなることを特徴とする新規な医薬組成物ならびにキットに関するものである。

## 10 背景技術

癌の化学療法剤として従来用いられているものには、アルキル化剤のサイクロフォスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキセート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のタキソール、ビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のシスプラチニなどがあるが、いずれも 15 その抗腫瘍効果は十分であるとは言えず、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されていた。

近年、有用な抗腫瘍剤として、スルホンアミド含有化合物が報告されている<sup>(1)-(4)</sup>。特に、N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド(以下、E7070と称する場合がある)、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド(以下、E7820と称する場合がある)、N-[[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド(以下、LY186641と称する場合がある)、N-[[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド(以下、LY295501と称する場合がある)、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-4-クロロフェニルスルホンアミド(以下、LY-ASAPと称する場合がある)、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-プロモチオフェン-2-スルホンアミド(以下、LY573636と称する場合がある)、2-スルファニルアミド-5-クロロ

キノキサリン（以下、CQS と称する場合がある）などは、種々のタイプの腫瘍に活性を示し非常に有用である。

これまでに、スルホンアミド含有化合物の一つである E7820 と血管新生阻害剤とを併用することにより、すぐれた血管新生阻害活性および抗腫瘍活性を示すことが報告されている<sup>(5)</sup>。

近年、種々の DNA マイクロアレイを用い、多数の遺伝子の発現量を同時に検出する方法が確立され、DNA マイクロアレイは、幅広い目的に応用されている<sup>(6)-(7)</sup>。また、DNA マイクロアレイ（一部メンブランフィルターを用いたマクロアレイ）を用いて、腫瘍細胞に抗癌剤を作用させた際に起こる遺伝子発現変化を検討した報告もいくつか成されている<sup>(8)-(10)</sup>。これらの報告は、遺伝子発現の変動解析が、複数の細胞集団の特性比較や、薬剤の処理等により細胞に引き起こされる生物学的な変化を、分子レベルで包括的に研究するために極めて有用であることを示している。

また、米国 National Cancer Institute の 60 種類の癌細胞株パネルについて遺伝子発現プロファイルを解析することにより、これら細胞株を再分類し、その特性を検討した報告<sup>(11)</sup>、さらに、この 60 種類の癌細胞株パネルの遺伝子発現プロファイルと、各細胞株の各種抗癌剤に対する感受性との間の関連について考察した報告<sup>(12)</sup>等がなされている。

#### 参考文献

- (1) 特開平 7 - 1 6 5 7 0 8 号公報
- (2) 国際公開第 0 0 / 5 0 3 9 5 号パンフレット
- (3) 欧州特許出願公開第 0 2 2 2 4 7 5 号明細書
- (4) 国際公開第 0 2 / 0 9 8 8 4 8 号パンフレット
- (5) 国際公開第 0 3 / 0 7 4 0 4 5 号パンフレット
- (6) Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Science, 1995, 270, 467-70.
- (7) Lockhart, D.J., Dong, H., Byrne, M.C., Follettie, M.T., Gallo, M.V., Chee, M.S., Mittmann, M., Wang C., Kobayashi, M., Horton, H. Brown, E.L., Nature Biotechnology, 1996, 14, 1675-1680.

(8) Rhee CH, Ruan S, Chen S, Chenchik A, Levin VA, Yung AW, Fuller GN, Zhang W, Oncol Rep, 1999, 6, 393-401.

(9) Zimmermann J, Erdmann D, Lalande I, Grossenbacher R, Noorani M, Furst P, Oncogene, 2000, 19, 2913-20.

5 (10) Kudoh K, Ramanna M, Ravatn R, Elkahloun AG, Bittner ML, Meltzer PS, Trent JM, Dalton WS, Chin KV, Cancer Res, 2000, 4161-6.

(11) Ross DT, Scherf U, Eisen MB, Perou CM, Rees C, Spellman P, Iyer V, Jeffrey SS, Van de Rijn M, Waltham M, Pergamenschikov A, Lee JC, Lashkari D, Shalon D, Myers TG, Weinstein JN, Botstein D, Brown PO, Nat Genet, 2000, 24, 227-35.

10 (12) Scherf U, Ross DT, Waltham M, Smith LH, Lee JK, Tanabe L, Kohn KW, Reinhold WC, Myers TG, Andrews DT, Scudiero DA, Eisen MB, Sausville EA, Pommier Y, Botstein D, Brown PO, Weinstein JN, Nat Genet, 2000, 24, 236-44.

15

### 発明の開示

本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、優れた血管新生阻害活性および／または抗腫瘍活性を有する医薬組成物ならびにキットを見出すことにある。

20 本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、DNAマイクロアレイおよび癌細胞株パネルの実験において、E7820、E7070、LY186641、LY295501、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせによる遺伝子変動パターンおよび細胞増殖抑制活性が、高い相関を示すことを見出した。また、細胞増殖抑制活性を測定するアッセイにおいて、E7070 に耐性を示す癌細胞株が、  
25 E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 および CQS に交叉耐性を示すことを見出した。本発明者は、これらの結果から、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせは、同一または類似の作用機序を有し、同一または類似の遺伝子変化および効果をも

たらすという知見を得た。

一方、E7820 は、血管新生阻害物質と併用することにより、すぐれた血管新生阻害活性および抗腫瘍活性を示すことが報告されている (WO03/074045)。よって、上記の知見に基づくと、E7070、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせも、血管新生阻害物質と併用することにより、すぐれた血管新生阻害活性および抗腫瘍活性を示すと考えられ、スルホンアミド含有化合物、好ましくは E7070、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせと血管新生阻害物質との組み合わせは、有用な医薬組成物およびキットであることを見出した。

すなわち、本発明は以下に関する。

(1) スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを組み合わせてなる医薬組成物。

(2) (a) スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも 1 つと、

(b) スルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物と、  
を含有するキット。

(3) スルホンアミド含有化合物を含んでなる製剤と、血管新生阻害物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

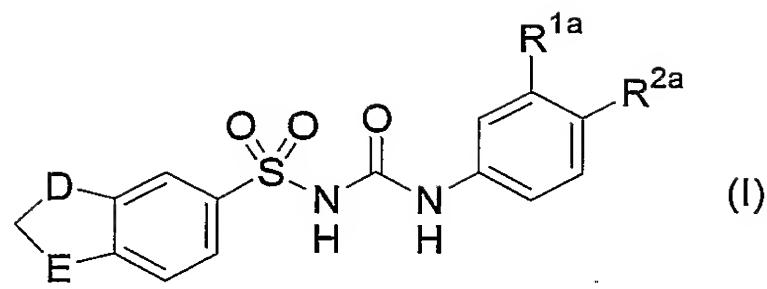
(4) スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを患者に投与することを特徴とする癌の予防もしくは治療方法および／または血管新生阻害方法。

(5) 血管新生阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド含有化合物の使用。

(6) 血管新生阻害物質とともに患者に投与されることを特徴とするスルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物。

前記スルホンアミド含有化合物は、

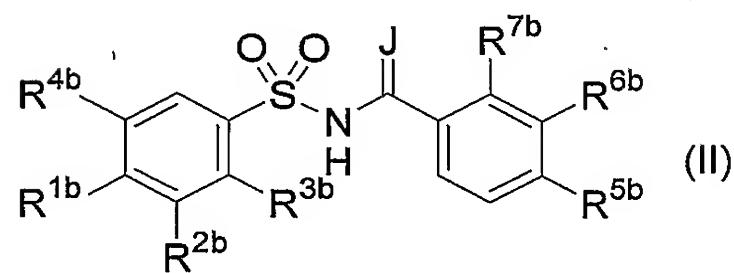
一般式(I)



[式中、Eは、-O-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-を、Dは、-CH<sub>2</sub>-または-O-を、R<sup>1a</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を、R<sup>2a</sup>は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (II)

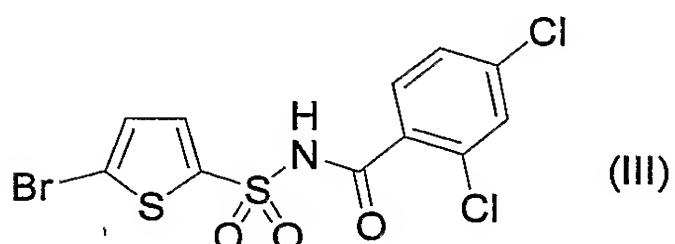


[式中、Jは、-O-または-NH-を、R<sup>1b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R<sup>2b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R<sup>3b</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を、R<sup>4b</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>3b</sup>およびR<sup>4b</sup>の少なくとも一つは、水素原子である）を、R<sup>5b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはニトロ基を、R<sup>6b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、

R<sup>6b</sup> が置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基のとき、R<sup>5b</sup> は水素原子であり、R<sup>7b</sup> はハロゲン原子である) を、R<sup>7b</sup> は、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(但し、R<sup>5b</sup> またはR<sup>7b</sup> のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、あるいはR<sup>7b</sup> が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合には、R<sup>5b</sup> またはR<sup>6b</sup> のいずれか一方が、水素原子である) をそれぞれ意味する。]

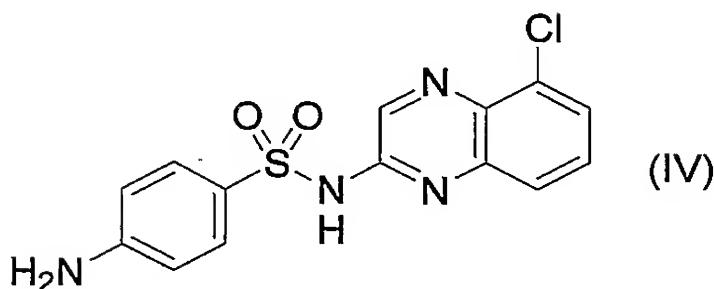
で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

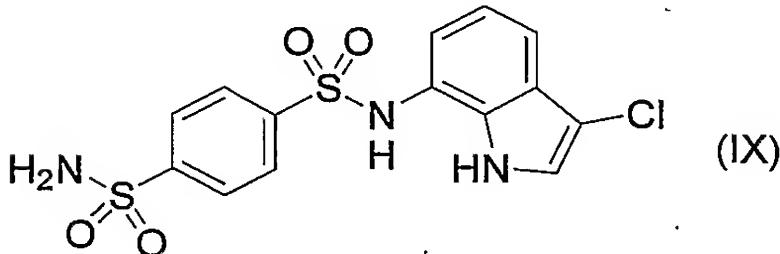
式 (IV)



で表わされる化合物からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物があげられる。

また、前記スルホンアミド含有化合物は、

式(IX)



で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物でもよい。

また、本発明は以下に関する。

(7) スルホンアミド含有化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質とを組み合

わせてなる医薬組成物。

(8) (a) スルホンアミド含有化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも 1 つと、

5 (b) スルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物と、  
を含有するキット。

(9) スルホンアミド含有化合物を含んでなる製剤と、VEGF receptor kinase 阻害物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。

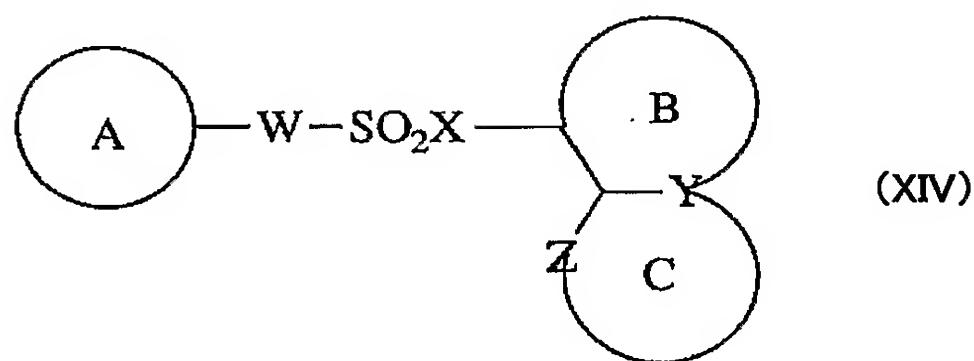
(10) スルホンアミド含有化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質とを患者  
10 に投与することを特徴とする癌の予防もしくは治療方法および／または血管新生阻害方法。

(11) VEGF receptor kinase 阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造  
のためのスルホンアミド含有化合物の使用。

(12) VEGF receptor kinase 阻害物質とともに患者に投与されることを特徴  
15 とするスルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物。

前記スルホンアミド含有化合物は、

一般式 (XIV)



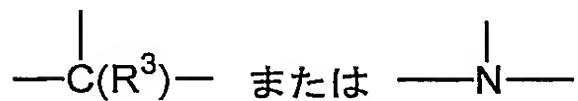
[式中、

20 A 環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、  
B 環は、置換基を有していてもよい、6 員環式不飽和炭化水素またはヘテロ  
原子として窒素原子を 1 個含む不飽和 6 員ヘテロ環を、  
C 環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を 1 または 2 個含む 5 品ヘテ  
ロ環を、

Wは、単結合または $-CH=CH-$ を、

Xは $-N(R^1)-$ または酸素原子を、

Yは



5 を、

Zは $-N(R^2)-$ を意味し、

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、

意味する。]

10 で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物をあげることができる。

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質は、

(10)  $N-\{2-\text{クロロ}-4-[ (6,7-\text{ジメトキシ}-4-\text{キノリル})\text{-オキシ}]$   
フェニル} -N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア、

15 (11) 4-[ (4-フルオロー-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6  
-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン、

(12) 6-[2-(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル] -3-E-[2-(ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール、

(13) 5-((Z)-(5-フルオロー-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-

20 インドール-3-イリデン) メチル) -N-((2S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルプロピル) -2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、

(14) 3-((キノリン-4-イルメチル) アミノ) -N-(4-(トリフルオロメトキシ) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、

25 (15) 6-(2,6-ジクロロフェニル) -8-メチル-2-フェニルアミノ-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、

(16) 2-((1,6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリジン-3-イルメチル) ア

ミノ) -N- (3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-ピリジン-カルボキサミド、

(17) 4-(4-(4-クロロフェニルアミノ)-フロ[2, 3-d]ピリダジン-7-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボキシリック アシッドメチルアミド、

(18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、

(19) 4-アミノ-5-フルオロー-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、

(20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル)-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル] -((R)-1-フェニルエチル) アミン、

(22) 9-(1-メチルエトキシ) メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H, 7H, 13H-インデノ[2, 1-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5-オン、

(23) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) -オキシ]-2-フルオロフェニル) ウレア、

(24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル) アセチル] アミノ-2-メチルチオベンゾイック アシッド、

(25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル) フェニル]-N'-(2-フルオロー-5-メチルフェニル) ウレア、

(26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

(27) (R) - 1 - (4 - (4-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ) - 5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール

および

(28) (S) - ((R) - 1 - (4 - (4-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ) - 5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール) 2-アミノプロパノエートからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物をあげることができる。

また、前記 VEGF receptor kinase 阻害物質は、

4- (3-クロロー-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であってもよい。

本発明により、すぐれた血管新生阻害活性および／または抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供される。

より具体的には、スルホンアミド含有化合物、好ましくは E7070、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせと血管新生阻害物質とを組み合わせることにより、すぐれた血管新生阻害活性および／または抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供され、癌の治療または

血管新生の阻害に用いることが可能となった。また、スルホンアミド含有化合物、好ましくは E7820 と VEGF receptor kinase 阻害物質とを組み合わせることにより、すぐれた血管新生阻害活性および／または抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供され、癌の治療または血管新生の阻害に用いることが可能となつた。

#### 図面の簡単な説明

図1は、実施例1におけるDNAマイクロアレイにおける階層的クラスター

リング解析の結果を示す。

図 2 は、実施例 2 における DNA マイクロアレイにおける相関係数を示す。

図 3 は、実施例 2 における DNA マイクロアレイにおける階層的クラスター  
リング解析の結果を示す。

5 図 4 は、実施例 2 における DNA マイクロアレイにおける相関係数を示す。

図 5 は、実施例 2 における DNA マイクロアレイにおける階層的クラスター  
リング解析の結果を示す。

図 6 は、細胞増殖抑制活性を測定するアッセイにおける、HCT116-C9、  
HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する E7070、E7820、CQS、LY186641、  
10 LY295501 および LY-ASAP の増殖抑制作用を示したものである。

図 7 は、細胞増殖抑制活性を測定するアッセイにおける、HCT116-C9、  
HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する E7070 および LY573636 の増殖  
抑制作用を示したものである。

図 8 は、ヒト腎癌細胞株 (786-O) 皮下移植モデル (in vivo) における腫瘍  
15 増殖に対する E7820 と 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)  
アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとの併用  
効果を示す。図 8 中、化合物 A は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルア  
ミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサ  
ミドを示す。

20

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明を  
説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨ではな  
い。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることが  
25 できる。

なお、本明細書において引用した文献、および公開公報、特許公報その他の特  
許文献は、参照として本明細書に組み込むものとする。

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基(n-プロピル基)、2-プロピル基(i(iso)-プロピル基、イソプロピル基)、2-メチル-1-プロピル基(i-ブチル基、イソブチル基)、2-メチル-2-プロピル基(t(tert)-ブチル基)、1-ブチル基(n-ブチル基)、2-ブチル基(s(sec)-ブチル基)、1-ペンチル基(n-ペンチル基(アミル基))、2-ペンチル基(1-メチルブチル基)、3-ペンチル基(1-エチルプロピル基)、2-10-メチル-1-ブチル基(2-メチルブチル基)、3-メチル-1-ブチル基(イソペンチル基)、2-メチル-2-ブチル基(t(tert)-ペンチル基)、3-メチル-2-ブチル基(1, 2-ジメチルプロピル基)、2, 2-ジメチル-1-ブチル基(ネオペンチル基)、1-ヘキシル基(n-ヘキシル基)、2-ヘキシル基(1-メチルペンチル基)、3-ヘキシル基(1-エチルブチル基)、2-メチル-1-ペンチル基(2-メチルペンチル基)、3-メチル-1-ペンチル基(3-メチルペンチル基)、4-メチル-1-ペンチル基(イソヘキシル基)、2-メチル-2-ペンチル基(1, 1-ジメチルブチル基)、3-メチル-2-ペンチル基(1, 2-ジメチルブチル基)、4-メチル-2-ペンチル基(1, 3-ジメチルブチル基)、2-メチル-3-ペンチル基(1-エチル-2-メチルプロピル基)、3-メチル-3-ペニチル基(1-エチル-1-メチルプロピル基)、2, 3-ジメチル-1-ブチル基(2, 3-ジメチルブチル基)、3, 3-ジメチル-1-ブチル基(3, 3-ジメチルブチル基)、2, 2-ジメチル-1-ブチル基(2, 2-ジメチルブチル基)、2-エチル-1-ブチル基(2-エチルブチル基)、3, 3-ジメチル-2-ブチル基(1, 2, 2-トリメチルプロピル基)、2, 3-ジメチル-2-ブチル基(1, 1, 2-トリメチルプロピル基)などがあげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の好適な例としては、メチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキレン基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体例としては、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。

5 本明細書において、「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、二重結合を1個有する、炭素数が2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基（ビニル基）、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基などがあげられる。

10 本明細書において、「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、三重結合を1個有する、炭素数が2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基などがあげられる。

15 本明細書において、「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」とは、炭素数が3～8個の単環または二環の飽和脂肪族炭化水素基を意味し、具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ビシクロ[2. 1. 0]ペンチル基、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル基、ビシクロ[2. 1. 1]ヘキシル基、ビシクロ[4. 1. 0]ヘプチル基、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル基（ノルボルニル基）、ビシクロ[3. 3. 0]オクチル基、ビシクロ[3. 2. 1]オクチル基、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル基などがあげられる。

「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」の好適な例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基をあげることができる。

20 本明細書において、「C<sub>6-10</sub>アリール基」とは、炭素数が6～10個の芳香族性の炭化水素環式基を意味し、具体例としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インデニル基、アズレニル基などがあげられる。

「C<sub>6-10</sub>アリール基」の好適な例としては、フェニル基をあげることができる。

本明細書において、「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を意

味する。

本明細書において、「5～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子の数が5～10個であり、環を構成する原子中に1～5個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味し、具体例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、オキサジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、プリニル基、プテリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、フタラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾチアゾリル基、イミダゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ピロロピリジル基、チエノピリジル基、フロピリジル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾオキサジアゾリル基、ピリドピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、チエノフリル基などがあげられる。

「5～10員ヘテロアリール基」の好適な例としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基をあげることができる。

20 本明細書において、「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」とは、

- (1) 環を構成する原子の数が3～10個であり、
- (2) 環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- (3) 環中に二重結合を1～2個含んでいてもよい、
- (4) 環中にカルボニル基、スルフィニル基またはスルホニル基を1～3個含んでいてもよい、

25 (5) 単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味し、環を構成する原子中に窒素原子を含有する場合、窒素原子から結合手が出ていてもよい。具体例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼ

パニル基、アゾカニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、ジアゾカニル基、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフリル基、ジオキソラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロチオピラニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基などがあげられる。

「3～10員非芳香族ヘテロ環式基」の好適な例としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピペラジニル基、ジアゼパニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基(n-プロポキシ基)、2-プロポキシ基(i-プロポキシ基)、2-メチル-1-プロポキシ基(i-ブトキシ基)、2-メチル-2-プロポキシ基(t-ブトキシ基)、1-ブトキシ基(n-ブトキシ基)、2-ブトキシ基(s-ブトキシ基)、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブトキシ基、3-メチル-1-ブトキシ基、2-メチル-2-ブトキシ基、3-メチル-2-ブトキシ基、2,2-ジメチル-1-プロポキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2,3-ジメチル-1-ブトキシ基、3,3-ジメチル-1-ブトキシ基、2,2-ジメチル-1-ブトキシ基、2-エチル-1-ブトキシ基、3,3-ジメチル-2-ブトキシ基、2,3-ジメチル-2-ブトキシ基などがあげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」の好適な例としては、「C<sub>1-4</sub>アルコキシ基」を挙げるこ

とができ、例えば、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、2-メチル-1-プロポキシ基、2-メチル-2-プロポキシ基、1-ブトキシ基、2-ブトキシ基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」とは、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」の末端に硫黄原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基(n-プロピルチオ基)、2-プロピルチオ基(i-プロピルチオ基(イソプロピルチオ基))、2-メチル-1-プロピルチオ基(i-ブチルチオ基(イソブチルチオ基))、2-メチル-2-プロピルチオ基(t(tert)-ブチルチオ基)、1-ブチルチオ基(n-ブチルチオ基)、2-ブチルチオ基(s(sec)-ブチルチオ基)、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペニチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2,3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3,3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2,2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3,3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2,3-ジメチル-2-ブチルチオ基などがあげられる。

「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」の好適な例としては、「C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基」を挙げることができ、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基をあげることができる。

本明細書において、「C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基」とは、上記定義「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」の末端に酸素原子が結合した基であることを意味し、具体的としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロオクチルオキシ基、ビシクロ[2.1.

0]ペンチルオキシ基、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキシリオキシ基、ビシクロ[2. 1. 1]ヘキシリオキシ基、ビシクロ[4. 1. 0]ヘプチルオキシ基、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチルオキシ基(ノルボルニルオキシ基)、ビシクロ[3. 3. 0]オクチルオキシ基、ビシクロ[3. 2. 1]オクチルオキシ基、ビシクロ[2. 2. 2]オクチルオキシ基などがあげられる。  
5

「C<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基」の好適な例としては、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基をあげることができる。

本明細書において、「モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の1個の水素原子を、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、  
10 メチルアミノ基、エチルアミノ基、1-プロピルアミノ基(n-プロピルアミノ基)、  
2-プロピルアミノ基(i-プロピルアミノ基)、2-メチル-1-プロピルアミノ基  
(i-ブチルアミノ基)、2-メチル-2-プロピルアミノ基(t-ブチルアミノ基)、1-ブチルアミノ基(n-ブチルアミノ基)、2-ブチルアミノ基(s-ブチルアミノ基)、1-ペンチルアミノ基、2-ペンチルアミノ基、3-ペンチルアミノ基、  
15 2-メチル-1-ブチルアミノ基、3-メチル-1-ブチルアミノ基、2-メチル-2-ブチルアミノ基、3-メチル-2-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルアミノ基、1-ヘキシリアミノ基、2-ヘキシリアミノ基、3-ヘキシリアミノ基、2-メチル-1-ペンチルアミノ基、3-メチル-1-ペンチルアミノ基、4-メチル-1-ペンチルアミノ基、2-メチル-2-ペンチルアミノ基、  
20 3-メチル-2-ペンチルアミノ基、4-メチル-2-ペンチルアミノ基、2-メチル-3-ペンチルアミノ基、3-メチル-3-ペンチルアミノ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルアミノ基、2-エチル-1-ブチルアミノ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルアミノ基などがあげ  
25 られる。

本明細書において、「ジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基」とは、アミノ基中の2個の水素原子を、それぞれ同一のまたは異なる、上記定義「C<sub>1-6</sub>アルキル基」で置換した基を意味し、具体例としては、N, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミ

ノ基、N, N-ジ-*n*-プロピルアミノ基、N, N-ジ-*i*-プロピルアミノ基、N, N-ジ-*n*-ブチルアミノ基、N, N-ジ-*i*-ブチルアミノ基、N, N-ジ-*s*-ブチルアミノ基、N, N-ジ-*t*-ブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-*n*-プロピル-N-メチルアミノ基、N-*i*-プロピル-N-メチルアミノ基、N-*n*-ブチル-N-メチルアミノ基、N-*i*-ブチル-N-メチルアミノ基、N-*s*-ブチル-N-メチルアミノ基、N-*t*-ブチル-N-メチルアミノ基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>2-7</sub>アシル基」とは、上記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、アセチル基、10 プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基」とは、上記定義の「C<sub>1-6</sub>アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロポキシ基(*t*-ブトキシカルボニル基)などがあげられる。

本明細書において、「C<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基」とは、上記定義の「C<sub>1-4</sub>アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体例としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、2-メチル-2-プロポキシ基などがあげられる。

本明細書において、「置換基を有していてもよい(有する)」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有してもよい(有する)」ことを意味する。本明細書において、置換基の具体例としては、例えば、ハログン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、ホルミル基、カルボキシリ基、アミノ基、シリル基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>6-10</sub>アリール基、5~10員ヘテロアリー<sub>25</sub>ル基、3~10員非芳香族ヘテロ環式基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキル

チオ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{2-7}$ アシル基または $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基などをあげることができる（ただし、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 $C_{2-7}$ アシル基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基はそれぞれ独立して下記置換基群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい）。本明細書において、上記例示の他に置換基の例を挙げる場合もある。

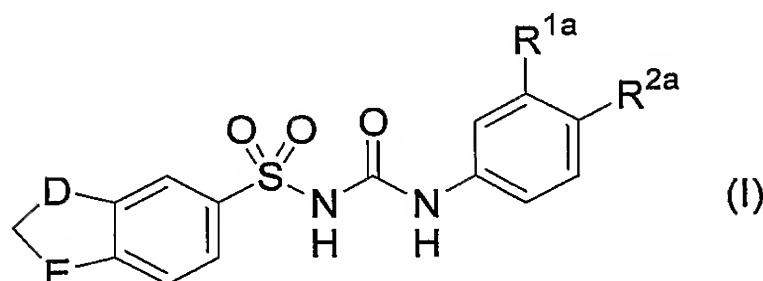
## 10 &lt;置換基群&gt;

ハロゲン原子、水酸基、チオール基、ニトロ基、シアノ基、シリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、3～10員非芳香族ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基および $C_{1-6}$ アルキルチオ基。

15

## 1. スルホンアミド含有化合物

本発明において、スルホンアミド含有化合物は、下記の一般式(I)で表される化合物を含む。



20 上記一般式(I)において、式中、Eは、-O-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-を、Dは、-CH<sub>2</sub>-または-O-を、R<sup>1a</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を、R<sup>2a</sup>は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。

本発明の一般式(I)で表される化合物は、公知の方法により製造でき、例えば、  
25 欧州特許出願公開第0222475A1号に記載の方法によって製造することができる。

一般式 (I)において、好ましい化合物は、LY186641 または LY295501 である。

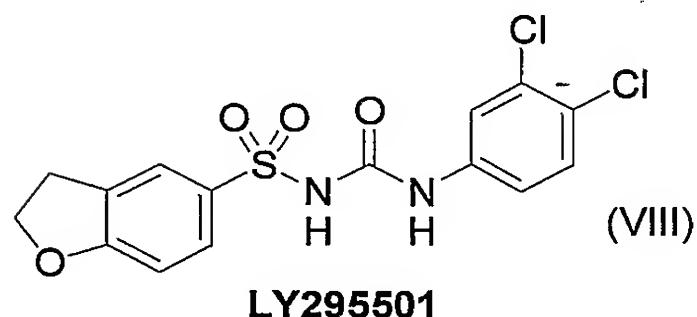
LY186641 とは、N—[[[(4—クロロフェニル) アミノ] カルボニル] —2, 3—ジヒドロ—1H—インデン—5—スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (VII) に示す。



LY186641

LY186641 は、公知の方法で製造でき、例えば、欧州特許出願公開第 0222475A1 号に記載の方法で製造することができる。

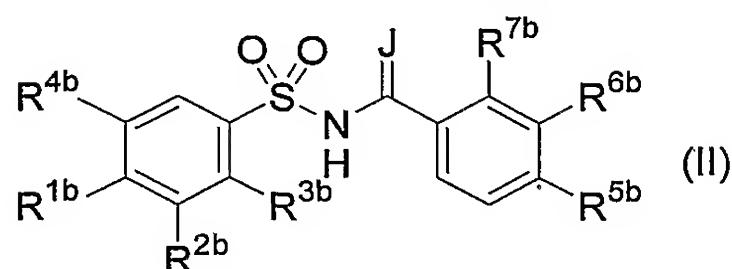
本発明において、LY295501 とは、N—[[[(3, 4—ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] —2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (VIII) に示す。



LY295501

LY295501 は、公知の方法で製造でき、例えば、欧州特許出願公開第 0222475A1 号および／または欧州特許出願公開第 0555036A2 号に記載の方法で製造することができる。

また、本発明において、スルホンアミド含有化合物は、下記の一般式 (II) で表される化合物を含む。



一般式 (II)において、式中、J は、—O—または—NH—を、R<sup>1b</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル

チオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-O(SO_2)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 $R^{2b}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-5}$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 $R^{3b}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基を、 $R^{4b}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（但し、 $R^{3b}$ および $R^{4b}$ の少なくとも一つは、水素原子である）を、 $R^{5b}$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはニトロ基を、 $R^{6b}$ は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（但し、 $R^{6b}$ が置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基のとき、 $R^{5b}$ は水素原子であり、 $R^{7b}$ はハロゲン原子である）を、 $R^{7b}$ は、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（但し、 $R^{5b}$ または $R^{7b}$ のいずれか一方が、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、あるいは $R^{7b}$ が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である場合には、 $R^{5b}$ または $R^{6b}$ のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。

一般式 (II)において、「 $C_{1-6}$ アルキル基」は、好ましくはメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基などを挙げることができ、これらのうち、最も好ましい基としてはメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基を挙げることができる。

また、一般式 (II)において、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基は、例えば、トリフルオロメチル基を挙げることができる。

一般式 (II)において、「 $C_{1-4}$ アルコキシ基」は、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、2-プロポキシ基、1-ブトキシ基を挙げができる。

また、一般式 (II)において、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基は、例えば、-OCF<sub>3</sub>を挙げることができる。

一般式 (II)において、「C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基」は、好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基等を挙げることができる。

また、一般式 (II)において、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基は、例えば、-SCF<sub>3</sub>を挙げることができる。

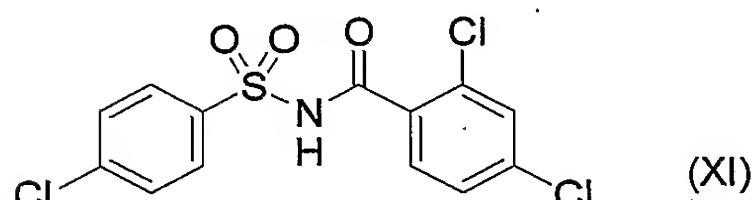
一般式 (II)において、「C<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基」は、好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基、t-ブロキシカルボニル基等を挙げることができる。

一般式 (II)において、導入される置換基としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子またはシリル基などの置換基を挙げることができる。

本発明の一般式(II)で表される化合物は、公知の方法により製造でき、例えば、国際公開第 02/098848 号パンフレット (WO02/098848) に記載の方法によって製造することができる。

一般式 (II)において、好ましい化合物は LY-ASAP である。

LY-ASAP とは、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-4-クロロフェニルスルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (XI) に示す。

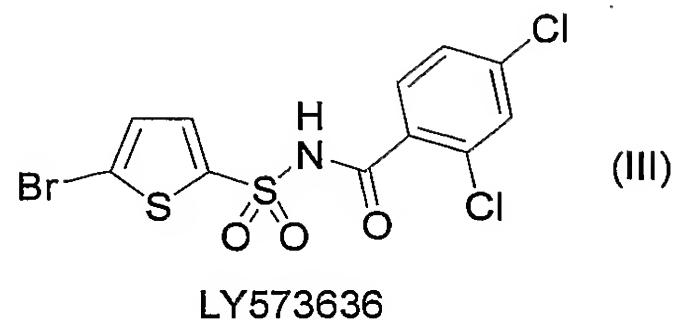


**LY-ASAP**

LY-ASAP は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 02/098848 号パンフレット (WO02/098848) に記載の方法で製造することができる。

本発明において、スルホンアミド含有化合物には、LY573636 を挙げることが

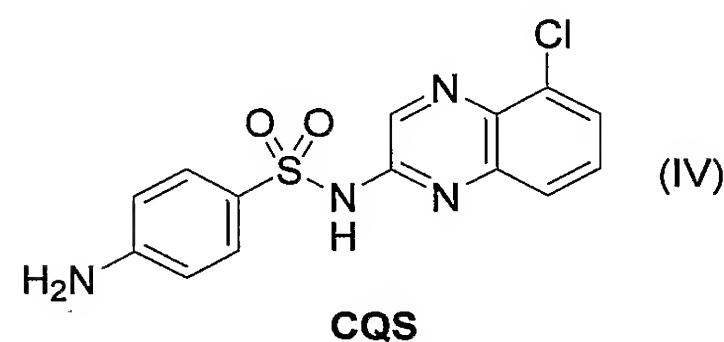
できる。本発明において、LY573636 とは、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式(III)に示す。



5 LY573636 は、ナトリウム塩であることが好ましい。

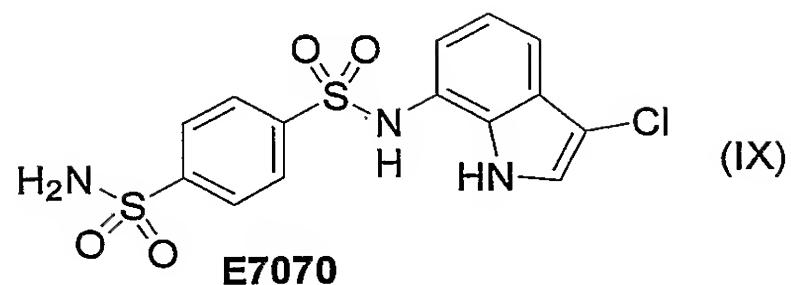
LY573636 は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 02/098848 号パンフレット (WO02/098848) に記載の方法と同様にして、市販の 5-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドと 2, 4-ジクロロ安息香酸より製造することができる。

10 本発明において、スルホンアミド含有化合物には、CQS を挙げることができる。本発明において、CQS とは、2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリンをいい、その構造式を以下の式(IV)に示す。



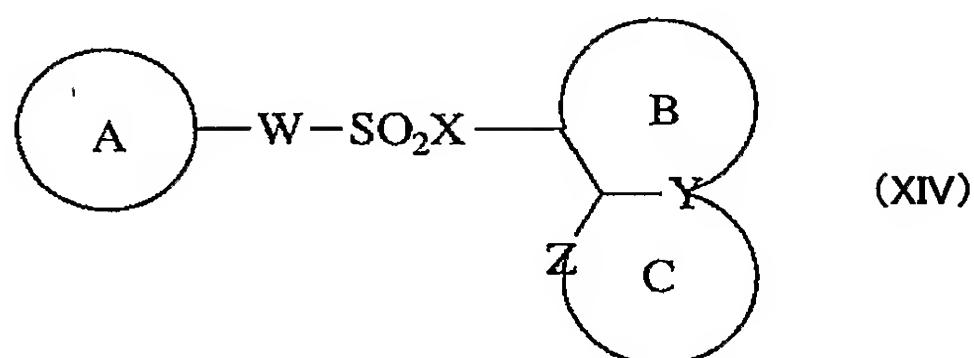
15 CQS は、公知の方法で製造でき、例えば、(J. Am. Chem. Soc., 1947, 71, 6-10) の方法で製造することができる。

さらに、本発明において、スルホンアミド含有化合物には、E7070 を挙げることができる。E7070 とは、N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドをいい、その構造式を以下の式(IX)に示す。



E7070 は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 95/07276 号パンフレット (WO95/07276) または特開平 7-165708 号公報における実施例 1 9 に記載された方法によって製造することができる。

5 本発明において、スルホンアミド含有化合物は、下記の一般式 (XIV) で表される化合物を含む。



上記一般式 (XIV) において、

A 環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

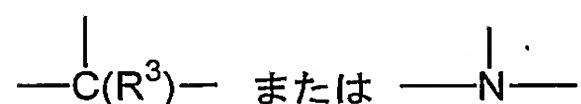
10 B 環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を 1 個含む不飽和 6 員ヘテロ環を、

C 環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を 1 または 2 個含む 5 員ヘテロ環を、

W は、単結合または  $-\text{CH}=\text{CH}-$  を、

15 X は  $-\text{N}(\text{R}^1)$  — または酸素原子を、

Y は



を、

Z は  $-\text{N}(\text{R}^2)$  — をそれぞれ意味する。

20 ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれぞれ独立して同一または異なって水素原子ま

たは低級アルキル基をそれぞれ意味する。

A環の意味する「置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環」とは、芳香族炭化水素、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子のうち少なくとも1個を含む芳香族ヘテロ環であり、当該環上には置換基1～3個があつてもよいものを示す。A環に含まれる主な芳香環を例示すると、ピロール、ピラゾール、

イミダゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ナフタレン、キノリン、インキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾールなどを挙げることができる。上記芳香環は置換基1～3個を有していてもよく、置換基が複数個ある場合には、同一または異なっていてもよい。

置換基としては、例えば、低級アルキル基または低級シクロアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ

基、メルカプト基、シアノ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン原子、式-a-b  
〔式中、aは単結合、 $-(CH_2)_k-$ 、 $-O-(CH_2)_k-$ 、 $-S-(CH_2)_k-$   
または $-N(R^3)-(CH_2)_k-$ を、kは1～5の整数を、R<sup>3</sup>は水素原子または低級アルキル基を、bは $-CH_2-d$ （式中、dは低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキルチオ基、シアノ基

または低級アルコキシ基を意味する）を意味する〕で示される基、式-a-e-f  
〔式中、aは前記と同じ意味であり、eは $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ を、fは低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、 $-(CH_2)_m-b$ または $-N(R^4)-(CH_2)_m-b$ （式中、bは前記と同じ意味であり、R<sup>4</sup>は水素原子または低級

アルキル基を、mは1～5の整数を意味する）を意味する〕で示される基、式-a-g-h  
〔式中、aは前記と同じ意味であり、gは $-C(O)-$ または $-C(S)-$ を、hは低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-(CH_2)_n-b$ または $-N(R^5)-(CH_2)_n-$

b (式中、bは前記と同じ意味であり、R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキル基を、nは1～5の整数を意味する)を意味する]で示される基、式—a—N(R<sup>6</sup>)—g—i [式中、aおよびgは前記と同じ意味であり、R<sup>6</sup>は水素原子または低級アルキル基を、iは水素原子、低級アルコキシ基またはf (fは前記と同じ意味である)を意味する]で示される基、式—a—N(R<sup>7</sup>)—e—f (式中、a、eおよびfは前記と同じ意味であり、R<sup>7</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する)で示される基、または式—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—j—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—b (式中、jは酸素原子または硫黄原子を意味し、bは前記と同じ意味であり、pおよびqは同一または異なって1～5の整数を意味する)で示される基などを挙げることができる。

上記置換基例において、アミノ基が2個のアルキル基で置換されている場合は、これらのアルキル基が結合して5または6員環を形成していてもよい。また、A環が水酸基またはメルカプト基を有する含窒素ヘテロ環である場合には、これらの基が共鳴構造をとることにより、オキソ基またはチオキソ基の形になっていてもよい。

一般式(XIV)において、B環の意味する「置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環」は、例えば、不飽和結合の一部が水素化されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり、当該環上に置換基を1または2個以上有していてもよく、置換基が2個以上ある場合には同一または異なっていてもよいものを示す。

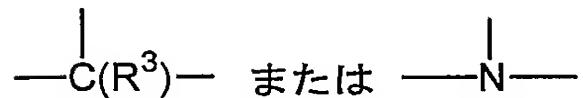
C環の意味する「置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環」とは、不飽和結合の一部が水素化されていてもよい、ピロール、ピラゾール、イミダゾールであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なっていてもよいものを示す。

一般式(XIV)において、式中、Zは、—N(R<sup>2</sup>)—を意味する。R<sup>2</sup>は、後述のR<sup>1</sup>と同一または異なって水素原子または低級アルキル基を意味する。

B環およびC環が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、オキソ基、式—C(O)

—r (式中、rは水素原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基または水酸基を意味する)、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、トリフルオロメチル基などを挙げができる。

5 一般式(XIV)において、式中、Yは、



を意味する。上記式において、R<sup>3</sup>は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

一般式(XIV)において、式中、Wは単結合または—CH=CH—を、Xは—  
10 N(R<sup>1</sup>)—または酸素原子をそれぞれ意味する。R<sup>1</sup>は、R<sup>2</sup>と同一または異なつて水素原子または低級アルキル基を意味する。

上記一般式(XIV)において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>並びにA環、B環およびC環が有していてもよい置換基の定義中の「低級アルキル基」は、炭素数が1～6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基を意味し、前述の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」と同じ意味である。  
15

A環が有していてもよい置換基の定義中の「低級シクロアルキル基」は、炭素数が3～8のシクロアルキル基を意味し、前述の「C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基」と同じ意味である。例えば、低級シクロアルキル基は、シクロプロピル基、シクロペニチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。また、「低級アルキルチオ基」は、上記の低級アルキル基から誘導されるアルキルチオ基を意味し、前述の「C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基」と同じ意味である。  
20

A環、B環およびC環が有していてもよい置換基の定義中の「低級アルコキシ基」とは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-ブロボキシ基、イソブロボキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基など上記の低級アルキル基から誘導される低級アルコキシ基を意味するが、これらのうち最も好ましい基としては、メトキシ基、エトキシ基を挙げができる。また、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられ  
25

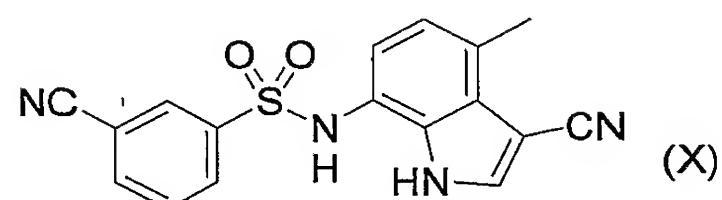
る。

本発明の一般式(XIV)で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 95/07276 号パンフレット (WO95/07276) および／または特開平7-165708 号公報 (JP7-165708) に記載された方法によって製造することができる。

5

一般式 (I) において、好ましい化合物は、前述の E7070 または E7820 である。

E7820 とは、N—(3—シアノ—4—メチル—1H—インドール—7—イル)—3—シアノベンゼンスルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (X) に示す。



10

**E7820**

E7820 は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 00/50395 号パンフレット (WO00/50395) に記載された方法によって製造することができる。

スルホンアミド含有化合物は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明における化合物は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩や蟻酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシリルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩(有機アミン塩)、アンモニウム塩を挙げることができる。

20

25

また、スルホンアミド含有化合物は、無水物であってもよく、水和物などの溶

媒和物を形成していてもよい。溶媒和物は水和物または非水和物のいずれであってもよいが、水和物が好ましい。溶媒は水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

5 また、これら化合物の溶媒和物および／または光学異性体が存在する場合には、本発明における化合物は、それらの溶媒和物および／または光学異性体が含まれる。また、本発明における化合物は、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けるスルホンアミド含有化合物をも包含する。またさらに、本発明における化合物は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けてスルホンア  
10 ミド含有化合物を生成する化合物をも包含する。

## 2. 血管新生阻害物質

本発明により、スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを組み合わせることにより、すぐれた血管新生阻害活性および／または抗腫瘍活性を示す医薬  
15 組成物およびキットが提供される。

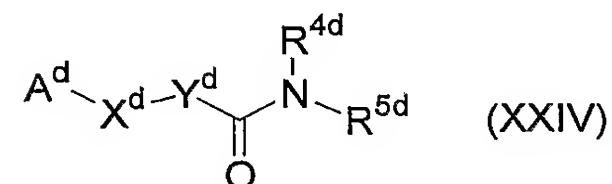
以下、説明の便宜上、血管新生阻害物質を血管新生阻害剤と記載することもある。

本発明において、血管新生阻害物質は、血管新生を阻害する活性を有するものであれば、特には限定されない。血管新生阻害物質は、例えば、VEGF（血管内皮細胞増殖因子：vascular endothelial growth factor）阻害物質（例えば、VEGF receptor kinase 阻害物質、抗 VEGF 抗体（Cancer Research., 55, 5296-5301, 20  
20 1995)）、FGF（纖維芽細胞増殖因子：fibroblast growth factor）阻害物質（例えば、FGF receptor kinase 阻害物質、抗 FGF 抗体（Cancer Research., 51, 6180-4, 1991)）、PDGF(血小板由来増殖因子：platelet-derived growth factor)阻害物質  
25 （例えば、PDGF レセプターキナーゼ阻害物質（J. Clinical Investigation., 111, 1287-95)）、インテグリン阻害物質（例えば、 $\alpha v \beta 3$  インテグリン阻害物質、 $\alpha v \beta 5$  インテグリン阻害物質（Clinical Cancer Research., 6, 3056-61, 2000)）、内因性阻害物質（例えば、IL-12、Trombospondin-1, Endostatin, Angiostatin

(International J. Cancer., 78, 361-5, 1998)、COX-2 阻害物質(Annals of N.Y. Acad. Science., 84-6, 1999))、マトリックスメタロプロテイン阻害物質 (International J. Pancreatol., 21, 1-12, 1997)、その他阻害物質 (例えば、farnesyltransferase 阻害物質、一酸化窒素阻害物質、アンジオテンシン変換酵素阻害物質、HMG-CoA reductase 阻害物質、Vascular Target 阻害物質、メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤 (Science., 282, 1324-1327, 1998)) などがあげられ、好ましくは VEGF receptor kinase 阻害物質、抗 VEGF 抗体、FGF receptor kinase 阻害物質、抗 FGF 抗体があげられ、より好ましくは VEGF receptor kinase 阻害物質、抗 VEGF 抗体があげられる。

#### 10 (1) VEGF receptor kinase 阻害物質

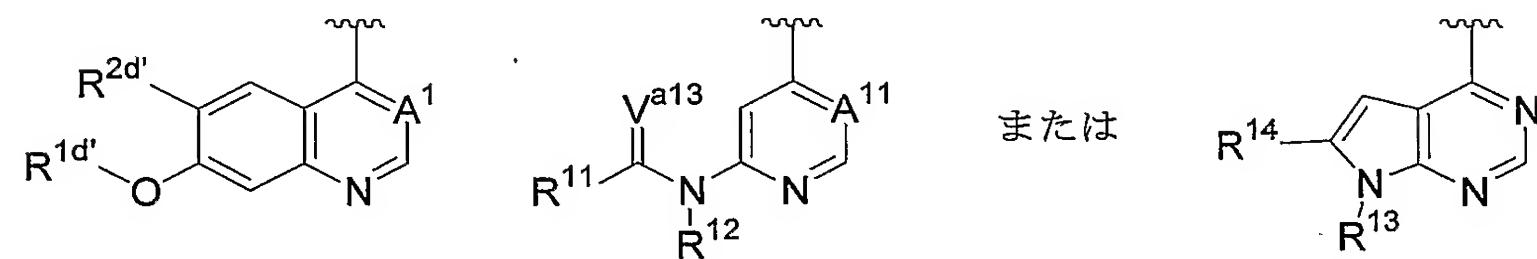
本発明において、VEGF receptor kinase 阻害物質は、例えば、一般式 (XXIV)



で表される化合物を挙げることができる。

#### 15 (i) A<sup>d</sup>

A<sup>d</sup>は、式



(式中、R<sup>1d'</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup> (式中、V<sup>1</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する; V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6d</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6d</sup>-で表される基、式-NR<sup>6d</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6d</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6d</sup>-で表される基を意味する (式中、R<sup>6d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。); V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、

置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する；

5      $R^{2d}$  は、シアノ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシリ基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup> で表される基（式中、V<sup>a11</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

20     $A^1$  は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；  
 R<sup>11</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基を意味する；

25    R<sup>12</sup> は、水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する；

$V^{a13}$ は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

$A^{11}$ は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

$R^{13}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する；

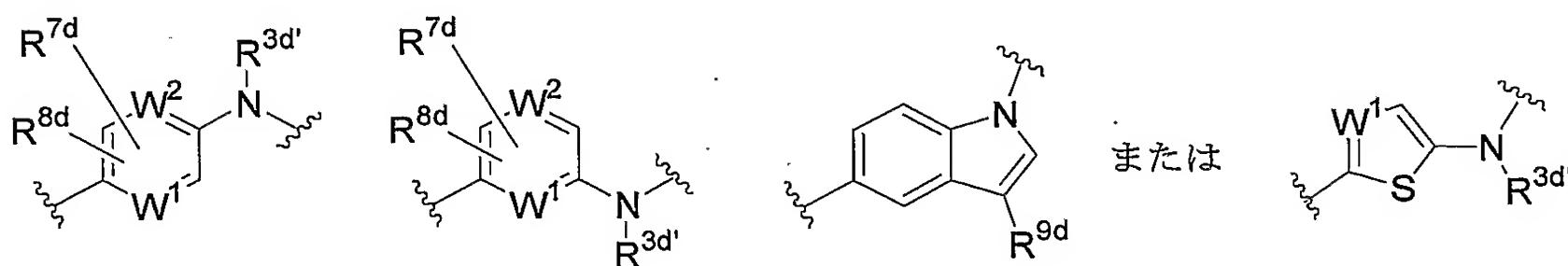
5      $R^{14}$ は、式— $V^{a14}$ — $V^{a15}$ （式中、 $V^{a14}$ は、単結合またはカルボニル基を意味する； $V^{a15}$ は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ— $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ— $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する。

15     (iii)  $X^d$

$X^d$ は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

(iii)  $Y^d$

$Y^d$ は、式



20     （式中、 $R^{3d'}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

25      $R^{7d}$ および $R^{8d}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有し

5 ていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

10 R<sup>9d</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する。

15 (iv) R<sup>4d</sup>

R<sup>4d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する。

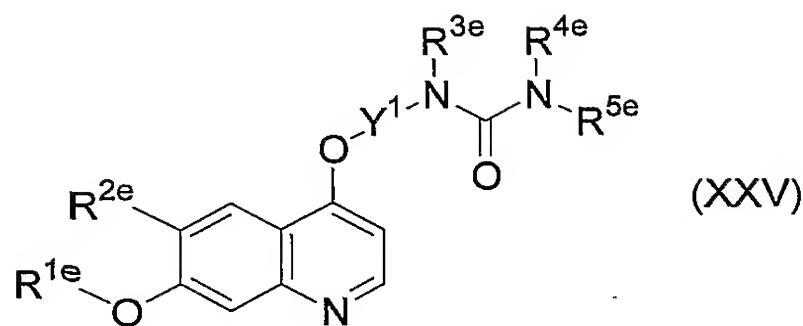
20 (v) R<sup>5d</sup>

R<sup>5d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

25 一般式(XXIV)で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第02/032872号パンフレット(WO02/32872)、国際公開第2004/020434号パンフレット(WO2004/020434)、国際公開第2005/063713号パンフレット(WO2005/063713)に記載された方法によって製造することができる。

本発明において、VEGF receptor kinase阻害物質は、好ましくは、

一般式(XXV)



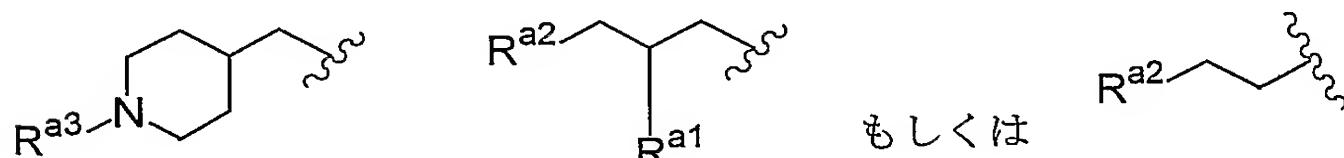
で表される化合物を挙げることができる。一般式 (XXV) は、一般式 (XXIV) で表される化合物の好ましい例である。

(i)  $R^{1e}$

$R^{1e}$  は、式— $V^{1e}$ — $V^{2e}$ — $V^{3e}$  (式中、 $V^{1e}$  は、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $V^{2e}$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式— $C\equiv N R^{6e}$ —で表される基、式— $S\equiv O_2$ —で表される基、式— $N R^{6e} S\equiv O_2$ —で表される基、式— $N R^{6e} C\equiv O$ —で表される基または式— $N R^{6e}$ —で表される基を意味する (式中、 $R^{6e}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $V^{3e}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する。

$R^{1e}$  の好適な例としては、 $C_{1-6}$  アルキル基があげられる。ただし、この場合、 $R^{1e}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基を有していてもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基、モノ— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基およびジ— $C_{1-6}$  アルキルアミノ基から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい。

$R^{1e}$  のより好適な例としては、メチル基または式



(式中、 $R^{a3}$  はメチル基を意味する;  $R^{a1}$  は水素原子または水酸基を意味する;  $R^{a2}$  は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、

4—モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)のいずれかで表される基があげられる。

$R^{1e}$ のさらに好適な例としては、メチル基または2—メトキシエチル基があげられる。

5 (ii)  $R^{2e}$

$R^{2e}$ は、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式—C $\text{ONV}^{e11}\text{V}^{e12}$ で表される基(式中、 $V^{e11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する;  $V^{e12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する。

$R^{2e}$ の好適な例としては、シアノ基または式—C $\text{ONV}^{e11}\text{V}^{e12}$ で表される基(式中、 $V^{e11}$ および $V^{e12}$ は、前記定義と同意義を意味する。)があげられる。

$R^{2e}$ のより好適な例としては、シアノ基または式—C $\text{ONHV}^{e16}$ で表される基(式中、 $V^{e16}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $V^{e16}$ は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい。)があげられる。

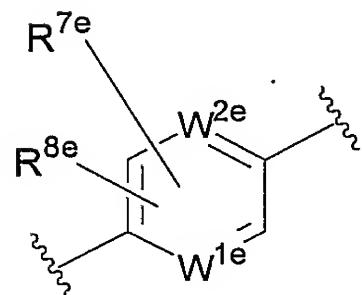
$R^{2e}$ のさらに好適な例としては、式—C $\text{ONHV}^{e17}$ で表される基(式中、 $V$

$\text{e}^{17}$  は、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。) が  
あげられる。

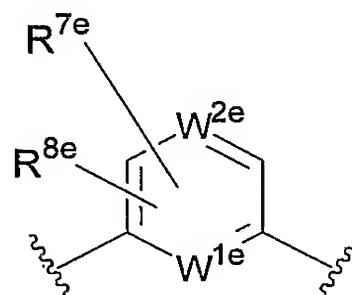
$\text{R}^2$  のもっとも好適な例としては、式— $\text{CONHV}^{\text{e}18}$  で表される基 (式中、  
 $\text{V}^{\text{e}18}$  は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。) が  
あげられる。

5 (iii)  $\text{Y}^1$

$\text{Y}^1$  は、式



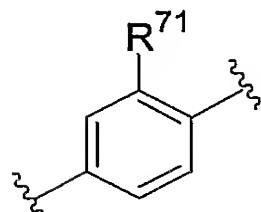
または



(式中、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、置換基  
10 を有していてもよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{2-7}$  アシル基、置換基  
を有していてもよい  $\text{C}_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式— $\text{CONV}^{\text{e}1}\text{V}^{\text{e}2}$   
(式中、 $\text{V}^{\text{e}1}$  および  $\text{V}^{\text{e}2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有して  
いてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基を意味する) で表される基を意味する；

15  $\text{W}^1$  および  $\text{W}^2$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または  
窒素原子を意味する。) で表される基を意味する。

$\text{Y}^1$  の好適な例としては、式



(式中、 $\text{R}^7$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) で表される基があ  
20 げられる。

(iv)  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$

$\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有し

ていてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシリル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する。

R<sup>3e</sup>およびR<sup>4e</sup>の好適な例としては、水素原子があげられる。

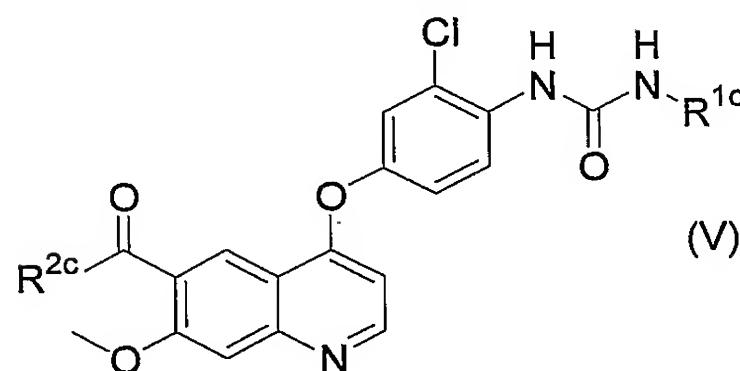
5 (v) R<sup>5e</sup>

R<sup>5e</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

R<sup>5e</sup>の好適な例としては、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>6-10</sub>アリール基（ただし、R<sup>5e</sup>は、ハロゲン原子およびメタヌスルホニル基から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい）があげられる。

R<sup>5e</sup>のより好適な例としては、メチル基、エチル基またはシクロプロピル基があげられる。

また、一般式 (XXV) で表される化合物の好適な例としては、一般式 (V) で表される化合物を挙げることができる。



[式中、R<sup>1c</sup>は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、R<sup>2c</sup>は-NH<sub>2</sub>または-NHOCH<sub>3</sub>を意味する。]

また、R<sup>1c</sup>は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等のアルコキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子またはシリル基等の置換基を有していてもよい。

また、一般式 (XXV) で表される化合物の好適な例としては、

25 N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキ

シ－2－フルオロフェニル)－N'－(4－フルオロフェニル)ウレア、  
 N－(2－クロロ－4－((6－シアノ－7－((1－メチル－4－ピペリジル)  
 メトキシ)－4－キノリル)オキシ)フェニル)－N'－シクロプロピルウレ  
 ア、

5 N－(4－((6－シアノ－7－(((2R)－3－(ジエチルアミノ)－2－ヒド  
 ロキシプロピル)オキシ)－4－キノリル)オキシ)フェニル)－N'－(4  
 －フルオロフェニル)ウレア、

N－(4－((6－シアノ－7－(((2R)－2－ヒドロキシ－3－(1－ピロリ  
 ジノ)プロピル)オキシ)－4－キノリル)オキシ)フェニル)－N'－(4  
 10 －フルオロフェニル)ウレア、

4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)  
 －7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)  
 －7－(2－メトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

15 N 6－シクロプロピル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カ  
 ルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミ  
 ド、

N 6－(2－メトキシエチル)－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルア  
 ミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカル  
 20 ボキサミド、

N 6－(2－フルオロエチル)－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルア  
 ミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカル  
 ボキサミド、

N 6－メトキシ－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニ  
 25 ル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)  
 アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－エチル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)

アミノ) フエノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
4 — (3—フルオロー—4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7— (2—メトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
4 — (3—クロロー—4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)  
5 —7— (2—ヒドロキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
4 — (3—クロロー—4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7— ((2 S) —2, 3—ジヒドロキシプロピル) オキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
4 — (3—クロロー—4 — (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7—  
10 メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
4 — (3—クロロー—4 — (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7—  
メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
N 6—メトキシ—4 — (3—クロロー—4 — (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
15 4 — (3—クロロー—4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)  
—7— (2—エトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
4 — (4 — (シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) —7— (2  
—メトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
N — (2—フルオロー—4 — ((6—カルバモイル—7—メトキシ—4—キノリル)  
20 オキシ) フェニル) —N' —シクロプロピルウレア、  
N 6 — (2—ヒドロキシエチル) —4 — (3—クロロー—4 — (((シクロプロピル  
アミノ) カルボニル) アミノ) フエノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカ  
ルボキサミド、  
4 — (3—クロロー—4 — (1—プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)  
25 —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
4 — (3—クロロー—4 — (c i s—2—フルオローシクロプロピルアミノカルボ  
ニル) アミノフェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
N 6—メチル—4 — (3—クロロー—4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル)

アミノ) フエノキシ) -7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フエノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

5 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルフォリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-((2R)テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フエノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フエノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

20 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フエノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フエノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フエノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-((3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

5 N 6-メチル-4-((3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

10 N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-(2-エトキシエチル)-4-((3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド(2-シアノエチル)アミドおよび

N-(4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル)-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレアを挙げることができる。

25 さらに、一般式(XXV)で表される化合物のより好適な例としては、

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-

メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-

5 メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

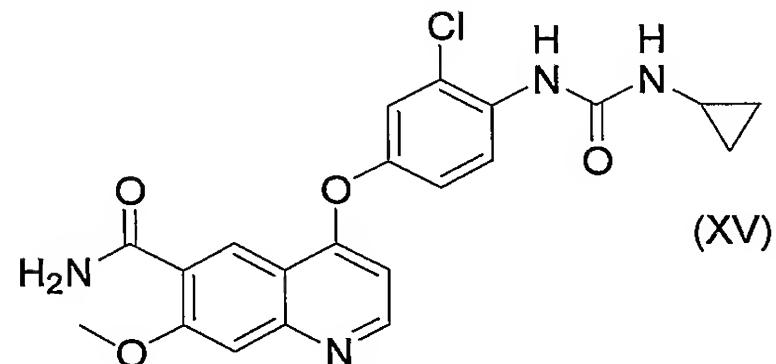
N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

を挙げることができる。

10 また、一般式 (XXV) で表される化合物のさらに好適な例としては、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(式(XV)参照)を挙げることができ、最も好適な例としては、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

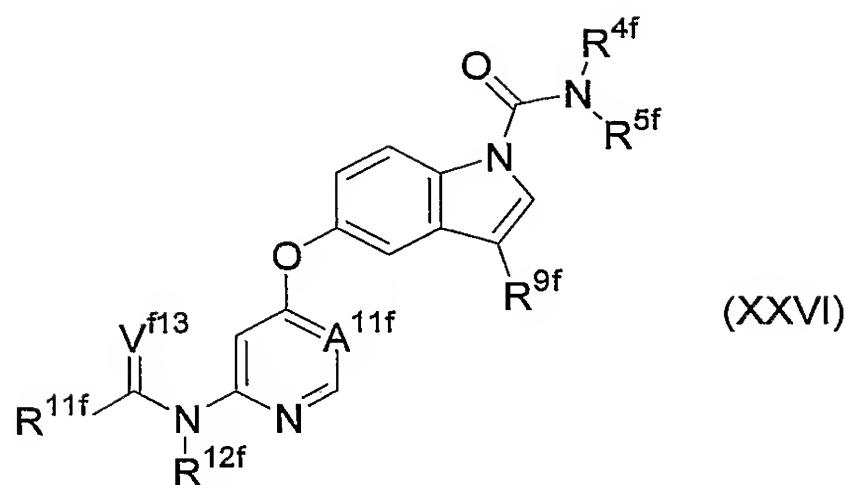
15 のメタンスルホン酸塩を挙げることができる。



一般式 (XXV) で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 02/032872 号パンフレット (WO02/32872)、国際公開第 2005/063713 号パンフレット (WO2005/063713) に記載された方法によって製造することができる。

また、本発明において、VEGF receptor kinase 阻害物質は、好ましくは、

一般式 (XXVI)



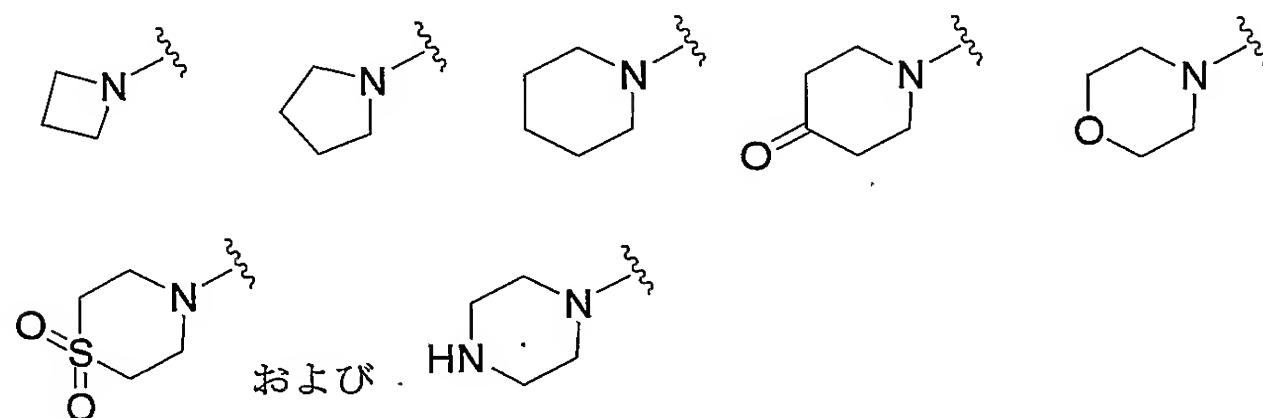
で表される化合物を挙げることができる。一般式 (XXVI) は、一般式 (XXIV) で表される化合物の好ましい例である。

(i)  $R^{11f}$

$R^{11f}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノー $C_{1-6}$  アルキルアミノ基を意味する。

$R^{11f}$  の好適な例としては、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノー $C_{1-6}$  アルキルアミノ基があげられる。

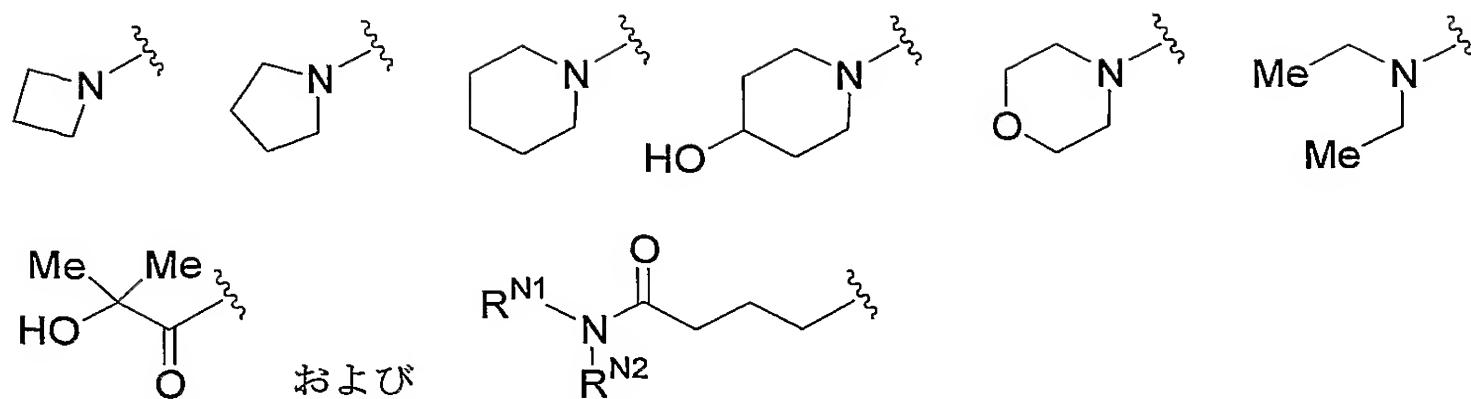
$R^{11f}$  のより好適な例としては、以下の置換基群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい式



で表される基から選ばれるいずれか 1 の基があげられる。

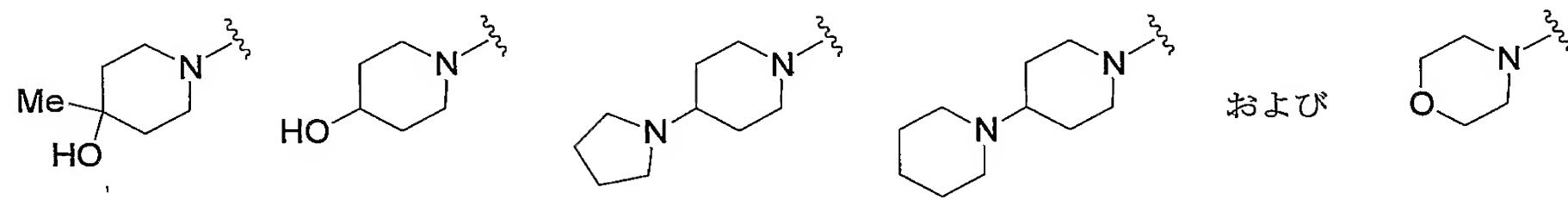
#### [置換基群]

水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、式



で表される基（式中、 $R^{N1}$  および  $R^{N2}$  はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する；Meはメチル基を意味する。）

$R^{11f}$  のさらに好適な例としては、式



5

で表される基から選ばれるいずれか1の基があげられる。

(ii)  $R^{12f}$

$R^{12f}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。

10  $R^{12f}$  の好適な例としては、水素原子があげられる。

(iii)  $V^{f13}$

$V^{f13}$  は、酸素原子または硫黄原子を意味する。

$V^{f13}$  の好適な例としては、酸素原子があげられる。

(iv)  $A^{11f}$

15  $A^{11f}$  は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。

$A^{11f}$  の好適な例としては、炭素原子があげられる。

(v)  $R^{4f}$

$R^{4f}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する。

$R^{4f}$  の好適な例としては、水素原子があげられる。

(vi)  $R^{5f}$

$R^{5f}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。

$R^{5f}$  の好適な例としては、 $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{3-8}$  シクロアルキル基があげられる。

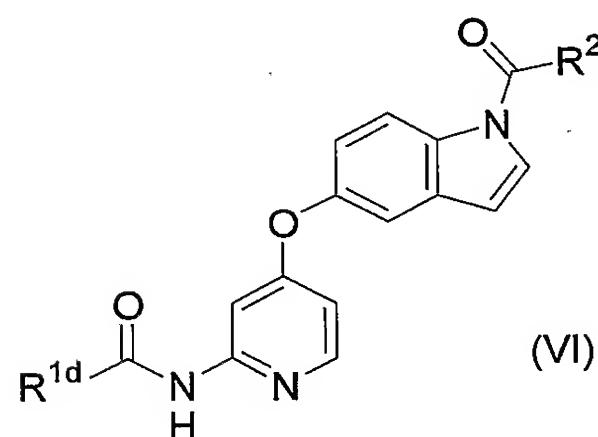
10  $R^{5f}$  のより好適な例としては、メチル基があげられる。

(vii)  $R^{9f}$

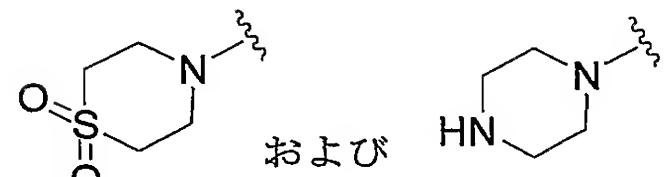
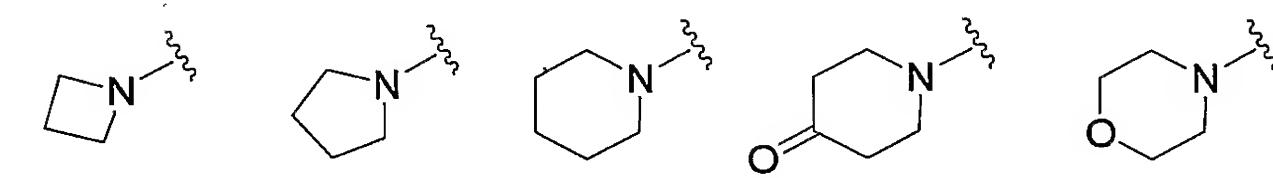
$R^{9f}$  は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。

$R^{9f}$  の好適な例としては、水素原子があげられる。

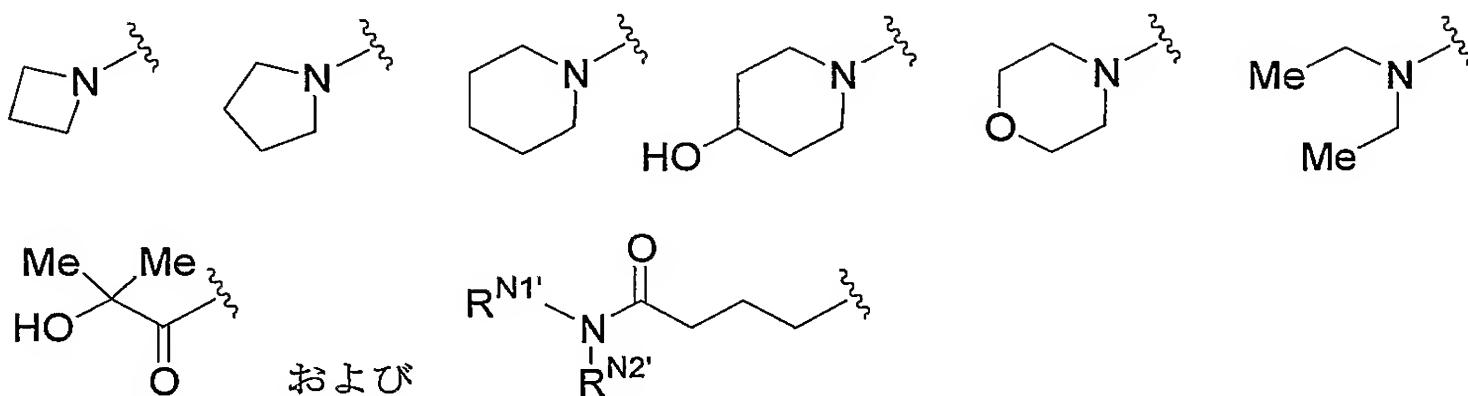
15 また、一般式 (XXVI) で表される化合物の好適な例としては、一般式 (VI) で表される化合物を挙げることができる。



一般式(VI)において、式中、 $R^{1d}$  は、置換基群  $\alpha$  から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい次式



で表される基から選ばれるいづれか1の基を、 $R^{2d}$ は $-NHR^{3d}$ （式中、 $R^{3d}$ はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。）を意味する。ここで、置換基群 $\alpha$ とは、水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、ならびに次式



5

で表される基（式中、 $R^{N1'}$ および $R^{N2'}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）の群を表す。

$R^{3d}$ は、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等のアルコキシ基、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）またはシリル基等の置換基を有していてもよい。 $R^{N1'}$ または $R^{N2'}$ に導入される置換基には、上記と同様の置換基を挙げることができる。

また、一般式（XXVI）で表される化合物の好適な例としては、

5 – (2 – (((4 – ヒドロキシ – 4 – メチルピペリジン – 1 – イル) カルボニル)  
15 アミノ) ピリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – インドール – 1 – カルボン酸 メチルアミド、

N 1 – メチル – 5 – (2 – ((4 – ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ – 4 – ピリジル) オキシ – 1 H – 1 – インドールカルボキサミド、

N 1 – メチル – 5 – (2 – (((4 – (ピロリジン – 1 – イル) ピペリジン – 1 – イル) カルボニル) アミノ) ピリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – 1 – インドールカルボキサミド、

N 1 – メチル – 5 – (2 – (((4 – (ピペリジン – 1 – イル) ピペリジン – 1 – イル) カルボニル) アミノ) ピリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – 1 – インドールカルボキサミド

および

N 4 - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) - 4 - モルホリンカルボキサミド

を挙げることができる。

5 一般式 (XXVI) で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 2004 / 020434 号パンフレット (WO2004/020434) に記載された方法によって製造することができる。

本発明において、VEGF receptor kinase 阻害物質は、例えば、

(1) N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [(2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ] キナズリン - 4 - アミン (以下、「ZD4190」ともいう。Cancer Research., 60, 970-975, 2000, Journal of Medicinal Chemistry., 42: 5369-5389, 1999.)、

(2) N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ] キナズリン - 4 - アミン (以下、「ZD6474」ともいう。Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 42, 583, 2001, Journal of Medicinal Chemistry., 45: 1300-1312, 2002.)、

(3) 3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン] - 2 - インドリノン (以下、「SU5416」ともいう。Cancer Res., 59, 99-106, 1999, Journal of Medicinal Chemistry., 41: 2588-2603, 1998., US5792783)、

(4) (Z) - 3 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソドール - 3 - イリデンメチル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - プロピオニック アシッド (以下、「SU6668」ともいう。Cancer Res., 60, 4152-4160, 2000, Journal of Medicinal Chemistry., 42: 5120-5130, 1999.)、

(5) 5 - (5 - フルオロー - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロインドール - 3 - イリデンメチル) - 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシリック アシッド (2 - ジエチルアミノエチル) アミド (以下、「SU11248」ともいう。Clinical Cancer Research, 9, 327-337, 2003, Journal of Medicinal Chemistry., 46: 1116-9, 2003.)、

(6) N, N-ジメチルグリシン 3- {5, 6, 7, 13-テトラヒドロー-9-[(1-メチルエトキシ)メチル]-5-オキソ-12H-インデノ(2, 1-

a) ピロロ(3, 4-c)カルバゾール-12-イル} プロピルエステル(以

下、「CEP-7055」ともいう。Pro. Am. Assoc. Cancer Research, 43, 1080, 2002、

5 Journal of Medicinal Chemistry., 46: 5375-88, 2003.)、

(7) 3-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-[3-(4-

ピロリジン-1-イル-ブチル)-ウレイド]-イソチアゾール-4-

カルボキシリック アシッド アミド(以下、「CP-547,632」ともいう。Proc. Am.

Soc. Clin. Oncology, 21, (Abstract 16), 2002、Cancer Research. 63:7301-9,

10 2003、WO 99/62890)、

(8) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア(以下、「KRN633」ともいう。Pro. Am.

Assoc. Cancer Research, 43, 175, 2002、Molecular Cancer Therapeutics.,

3:1639-49, 2004)、

(9) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン(以

下、「PTK787」ともいう。Cancer Research, 60, 2179-2189, 2000、Journal of

Medicinal Chemistry., 43:2310-23, 2000.、WO98/35958)(以上、式(XII)参照)、

(10) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]

フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア(以下、「KRN951」ともいう。Proceedings of the American Association for Cancer Research, 45,

594, (Abstract 2571), 2004.、Proceedings of the American Association for

Cancer Research, 45, 595, (Abstract 2575), 2004.)、

(11) 4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-

-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン(以

下、「AZD2171」ともいう。Cancer Research. 65:4389-400, 2005、WO00/47212)

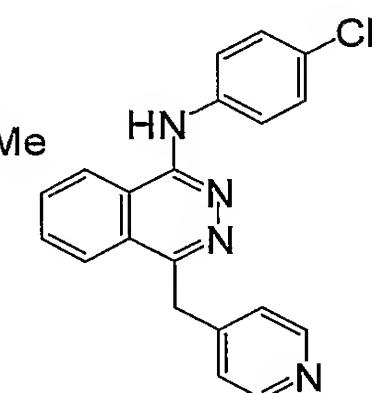
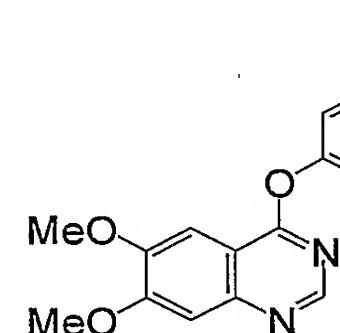
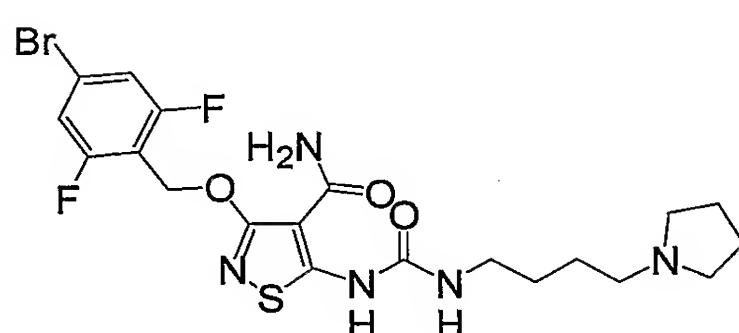
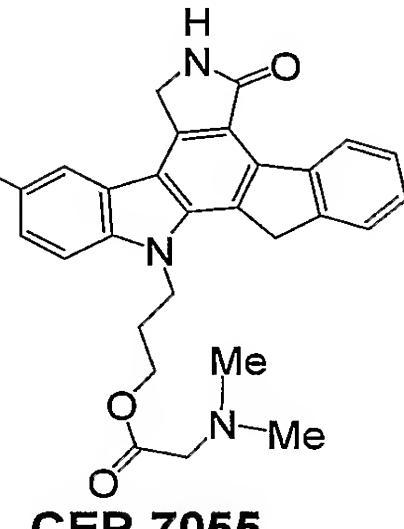
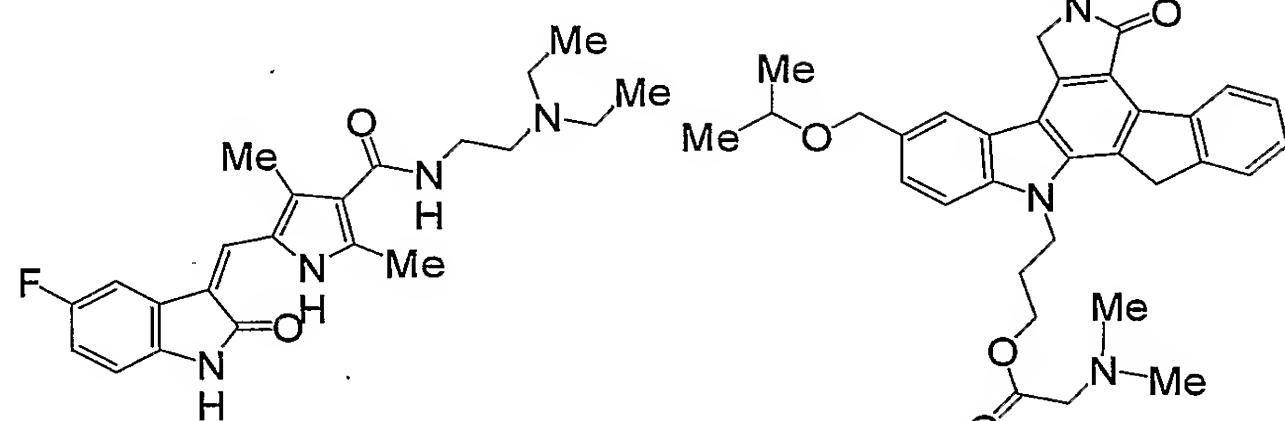
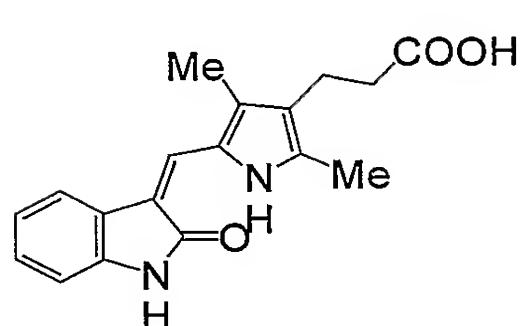
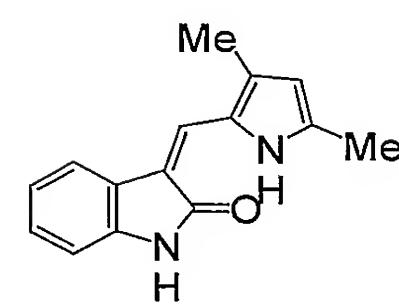
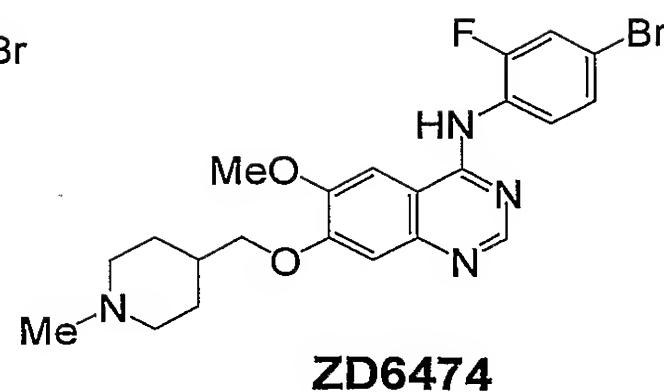
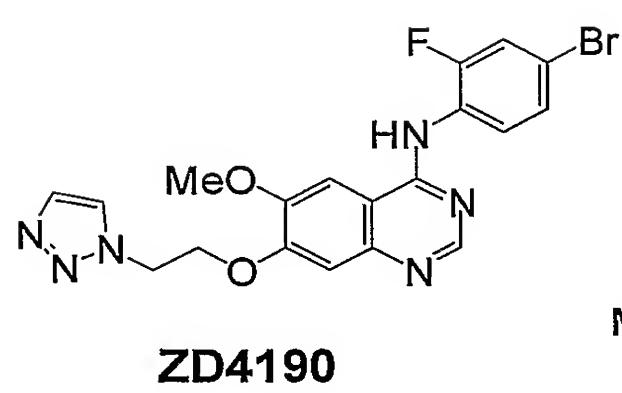
および

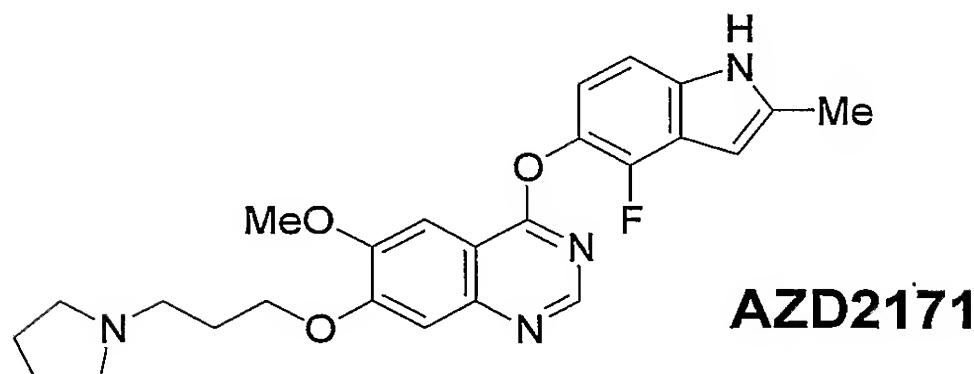
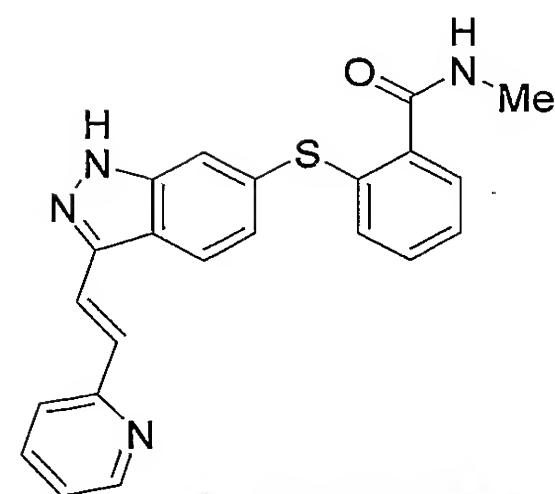
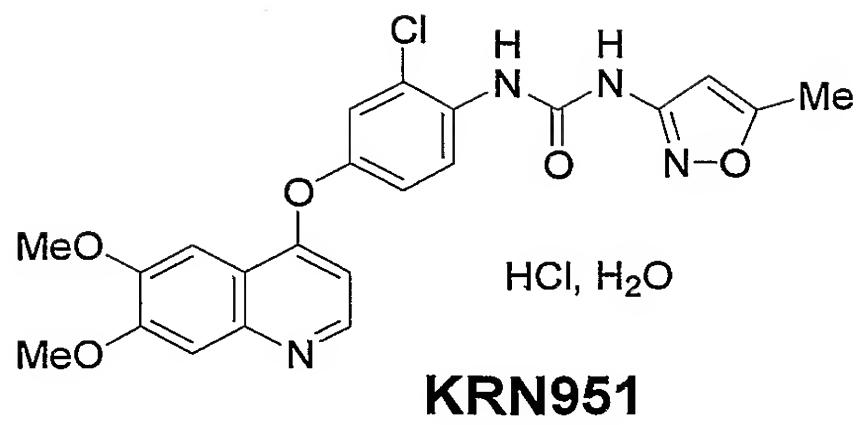
(12) 6-[2-(メチルカルバモイル)フェニルスルファニル]-3-E-

[2-(ピリジン-2-イル)エテニル]インダゾール(以下、「AG013736」

ともいう。American Journal of Pathology. 165:35-52, 2004.) (以上、式(XIII)参照) を挙げることができる。

ZD4190 (Cancer Research., 60, 970-975, 2000、Journal of Medicinal Chemistry., 42: 5369-5389, 1999.)、ZD6474 (Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 42, 5 583, 2001、Journal of Medicinal Chemistry., 45: 1300-1312, 2002.)、SU5416 (Cancer Res., 59, 99-106, 1999、Journal of Medicinal Chemistry., 41: 2588-2603, 1998.)、SU6668 (Cancer Res., 60, 4152-4160, 2000、Journal of Medicinal Chemistry., 42: 5120-5130, 1999.)、SU11248 (Clinical Cancer Research, 9, 327-337, 2003、Journal of Medicinal Chemistry., 46: 1116-9, 10 2003.)、CEP-7055 (Pro. Am. Assoc. Cancer Research, 43, 1080, 2002、Journal of Medicinal Chemistry., 46: 5375-88, 2003.)、CP-547,632 (Proc. Am. Soc. Clin. Oncology, 21, (Abstract 16), 2002、Cancer Research. 63:7301-9, 2003、WO 99/62890)、KRN633 (Pro. Am. Assoc. Cancer Research, 43, 175, 2002、Molecular Cancer Therapeutics., 3:1639-49, 2004)、PTK787(ZK222584) 15 (Cancer Research, 60, 2179-2189, 2000、Journal of Medicinal Chemistry., 43:2310-23, 2000.)、KRN951、AZD2171(Cancer Research. 65:4389-400, 2005、WO00/47212) および AG013736 (American Journal of Pathology. 165:35-52, 2004.) は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

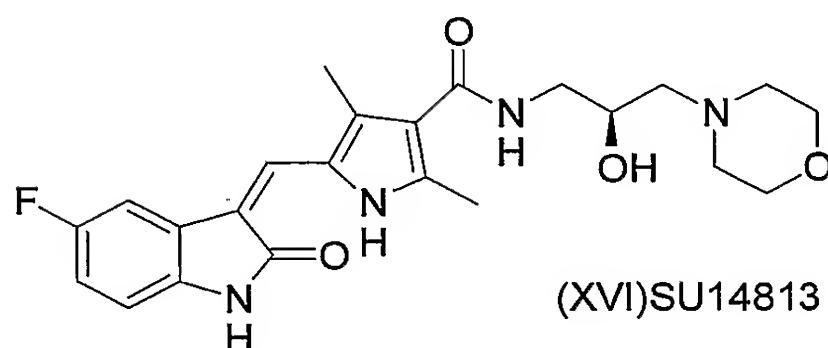
**CP-547,632****KRN633****PTK787****(XII)**



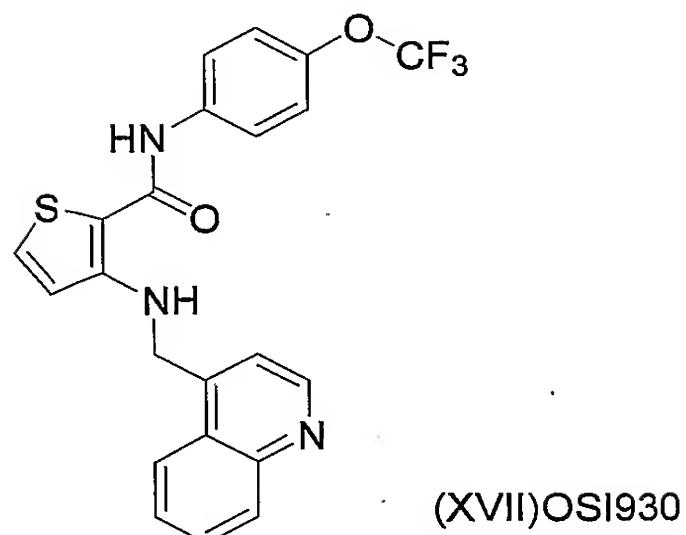
(XIII)

また、本発明において、VEGF receptor kinase 阻害物質としては、

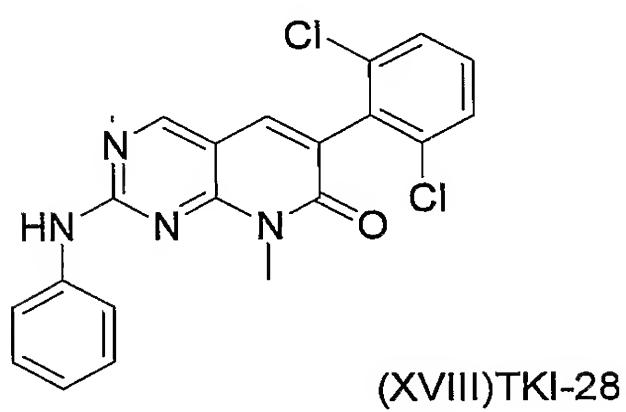
(13) 5-((Z)-((5-フルオロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル)-N-((2S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルプロピル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド（以下、「SU14813」ともいう。Proceedings of the American Association for Cancer Research, 46, (Abstract 2031), 2005）(式(XVI)参照)、



(14) 3-((キノリン-4-イルメチル)アミノ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チオフェン-2-カルボキサミド（以下、「OSI930」ともいう。Molecular Cancer Therapeutics., 4:1186-1197, 2005.）(式(XVII)参照)、

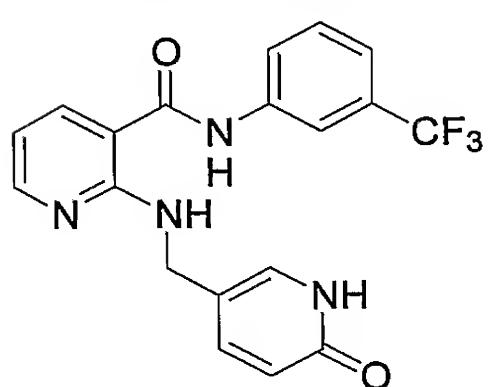


(15) 6 - (2, 6-ジクロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - フェニルアミノ - 8 H - ピリド [2, 3-d] ピリミジン - 7 - オン (以下、「TKI-28」ともいう。Cancer Biol Ther., 4, 2005.) (式(XVIII)参照)、



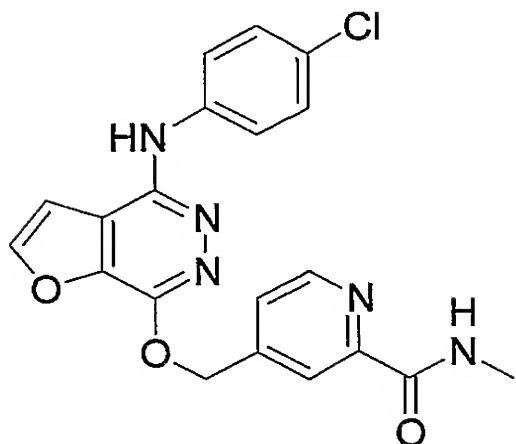
5

(16) 2 - ((1, 6-ジヒドロ - 6 - オキソ - ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ピリジン - カルボキサミド (以下、「ABP309」ともいう。EORTC-NCI-AACR Symp Mol Targets Cancer Ther., 2, (Abstract 172), 2004.) (式(XIX)参照)、



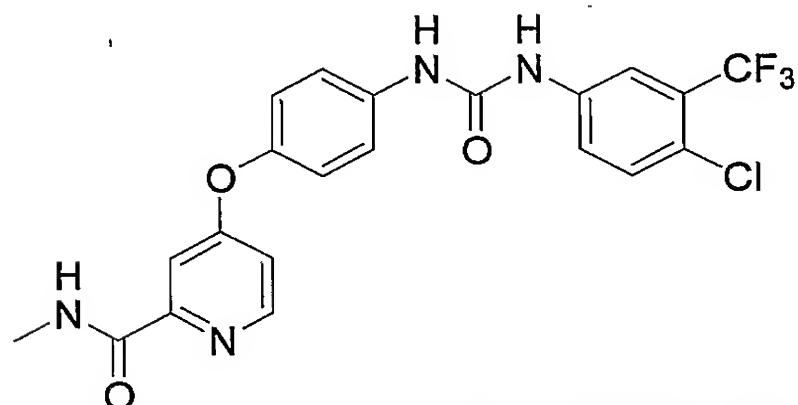
10

(17) 4 - (4 - (4 - クロロ - フェニルアミノ) - フロ [2, 3-d] ピリダジン - 7 - イルオキシメチル) - ピリジン - 2 - カルボキシリック アシッドメチルアミド (以下、「BAY 57-9352」ともいう。国際公開第 WO01/23375 号パンフレット) (式(XX)参照)、



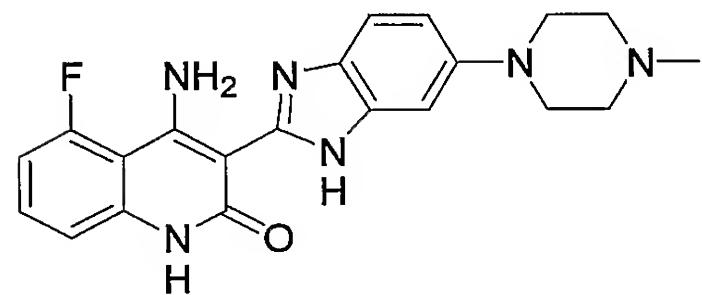
(XX)BAY 57-9352

(18) N—(3—トリフルオロメチル—4—クロロフェニル)—N'—(4—(2—メチルカルバモイルピリジン—4—イル) オキシフェニル) ウレア (以下、「BAY 43-9006」ともいう。Cancer Research., 64, 7099-7109, 2004, Organic Process Res Dev., 6, 777-81, 2002.) (式(XXI)参照)、



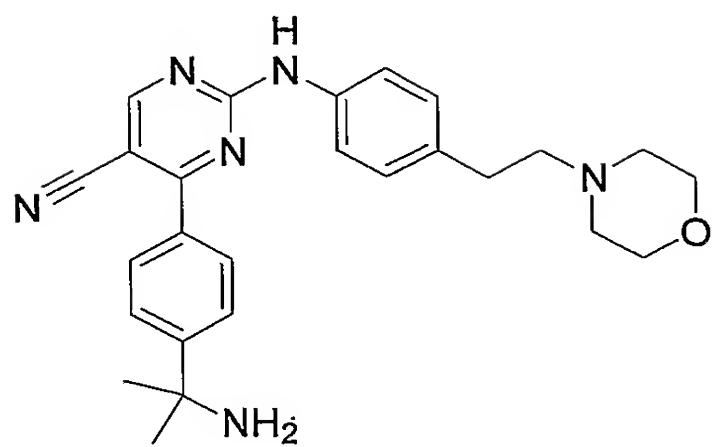
(XXI)BAY 43-9006

(19) 4—アミノ—5—フルオロー—3—(6—(4—メチル—ピペラジン—1—イル) —1H—ベンズイミダゾール—2—イル) —1H—キノリン—2—オノ (以下、「CHIR258」ともいう。Clinical Cancer Research., 11, 3633-3641, 2005.) (式(XXII)参照)、



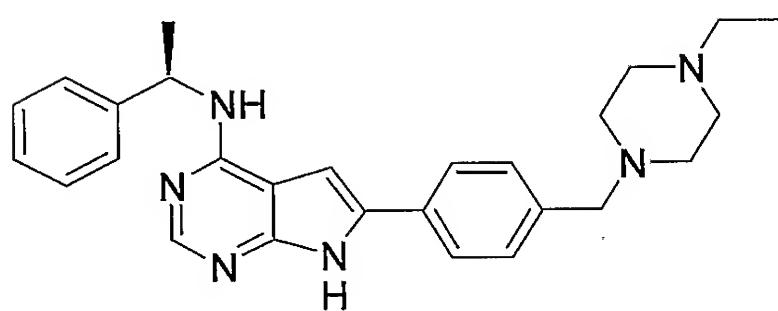
(XXII)CHIR258

(20) 4—(4—(1—アミノ—1—メチルエチル) —フェニル) —2—(4—(2—モルホリン—4—イルエチル) —フェニルアミノ) —ピリミジン—5—カルボニトリル (以下、「JNJ17029259」ともいう。Molecular Pharmacology., 66, 635-647, 2004.) (式(XXIII)参照)、



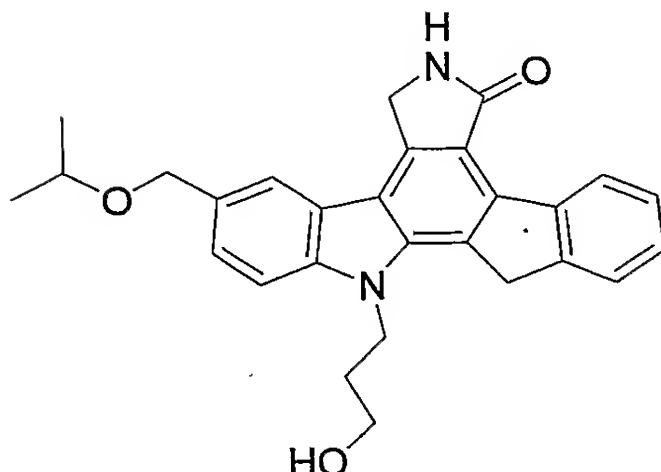
(XXIII)JNJ17029259

(21) [6 - [4 - [(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((R) - 1 - フェニルエチル) アミン (以下、「AEE-788」ともいう。Cancer Research., 64, 4931 - 4941, 2004.、Cancer Research., 64, 7977 - 7984, 2004.) (式 (XXVII) 参照)、



(XXVII)AEE-788

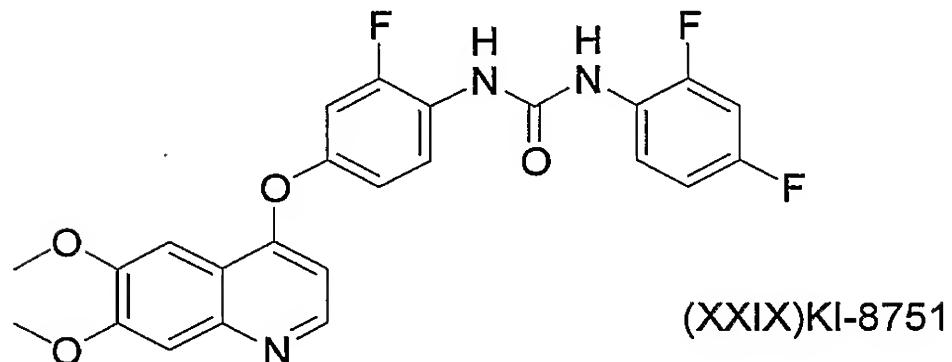
(22) 9 - (1 - メチルエトキシ) メチル - 12 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 6 H, 7 H, 13 H - インデノ [2, 1 - a] ピロロ [3, 4 - c] カルバゾール - 5 - オン (以下、「CEP-5214」ともいう。Journal of Medicinal Chemistry., 46, 5375 - 5388, 2003.、Cancer Research., 63, 5978 - 5991, 2003.) (式 (XXVIII) 参照)、



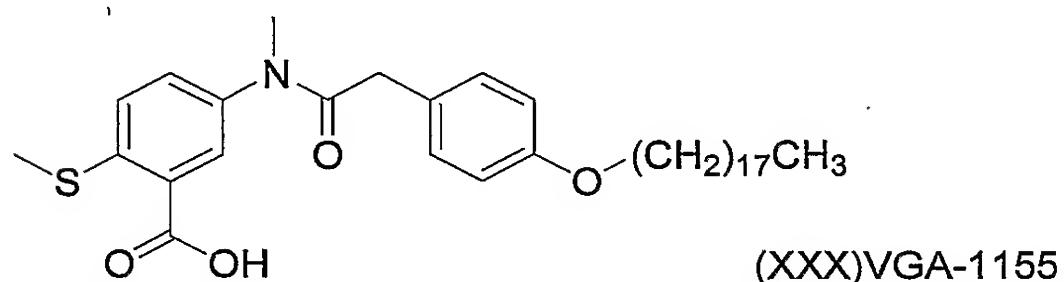
(XXVIII)CEP-5214

(23) N - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - N' - {4 - [(6, 7 - ジメト

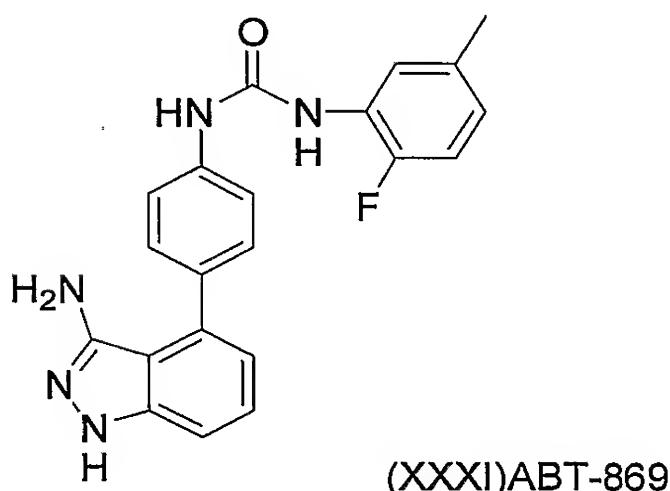
キシ-4-キノリル)-オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア (以下、「KI-8751」ともいう。Journal of Medicinal Chemistry., 48, 1359-1366, 2005.) (式 (XXIX) 参照)、



5 (24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル)アセチル]アミノ-2-メチルチオベンゾイック アシッド (以下、「VGA-1155」ともいう。Anticancer Research., 24, 3009-3017, 2004.) (式 (XXX) 参照)、

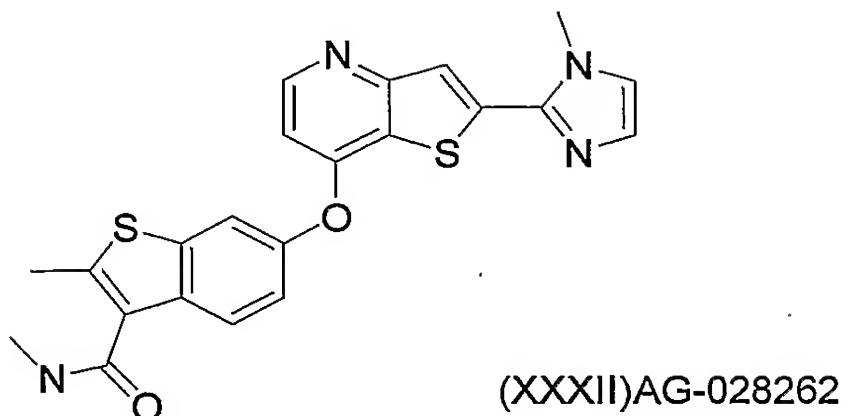


10 (25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレア (以下、「ABT-869」ともいう。Proceedings of the American Association for Cancer Research., 46, 1407, (Abstract 5981), 2005.) (式 (XXXI) 参照)、



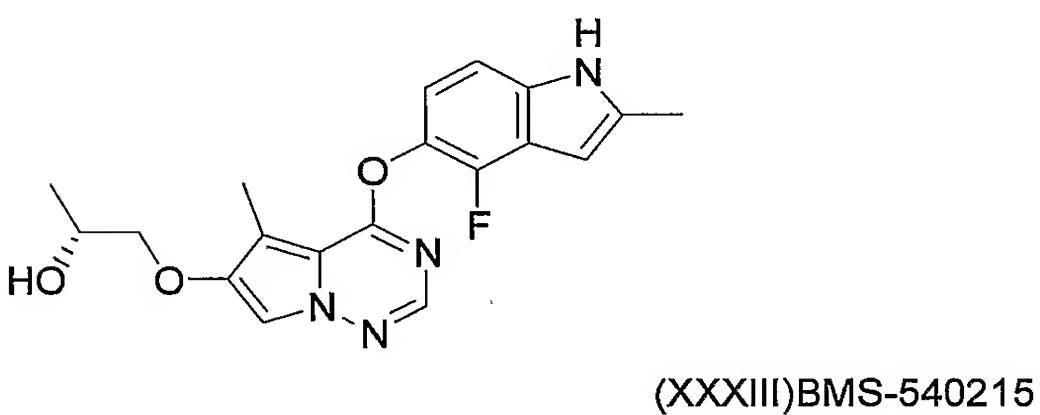
15 (26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド (以下、「AG-028262」ともいう。WO03/06462、US2004/009965) (式 (XXXII) 参

照)、

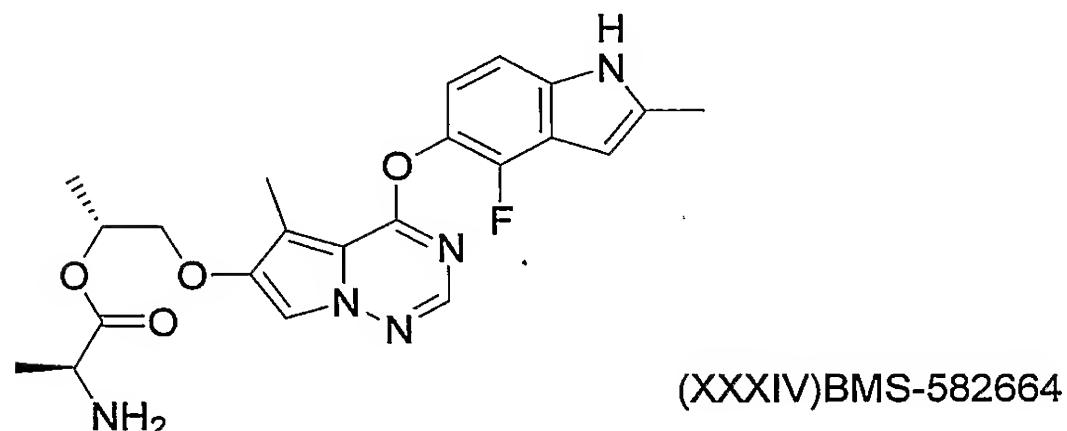


(27) (R) - 1 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール (以下、「BMS-540215」ともいう。

Proceedings of the American Association for Cancer Research., 46, (Abstract 3033), 2005.) (式 (XXXIII) 参照) および



(28) (S) - ((R) - 1 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール) 2 - アミノプロパノエート (以下、「BMS-582664」ともいう。 Proceedings of the American Association for Cancer Research., 46, (Abstract 3033), 2005.) (式 (XXXIV) 参照)



などを挙げることができる。

SU14813、OSI930、TKI-28、ABP309、BAY 57-9352、BAY 43-9006、CHIR258、

JNJ17029259、AEE-788、CEP-5214、KI-8751、VGA-1155、ABT-869、AG-028262、BMS-540215 および BMS-582664 は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

また、本発明において、VEGF receptor kinase 阻害物質は、例えば、BIBF1120 (WO01/27081)、ZK304709 (Proceedings of the American Association for Cancer Research, 46, (Abstract 5842), 2005.)、Exel7647 (EORTC-NCI-AACR Symp Mol Targets Cancer Ther., (Abstract 134), 2004.)、AMG706 (EORTC-NCI-AACR Symp Mol Targets Cancer Ther., 2, (Abstract 151), 2004.)、GW-654652 (Blood., 103, 3474-3479, 2004.、Proceedings of the American Association for Cancer Research, 44, 9, (Abstract 39), 2003.、Proceedings of the American Association for Cancer Research, 44, 9, (Abstract 40), 2003.)、GW-786034(Proc. Am. Soc. Clin. Oncology, (Abstract 3054), 2004.)などを挙げることができる。BIBF1120、ZK304709、Exel7647、AMG706、GW-654652 および GW-786034 は、公知の方法で製造することができる。

さらに、本発明において、VEGF receptor kinase 阻害物質は、例えば、抗 VEGF レセプター抗体を挙げることができる。抗 VEGF レセプター抗体は、VEGF レセプターまたはその部分断片と親和性を有する抗体である。抗 VEGF レセプター抗体は、VEGF レセプターを認識し結合することで、VEGF の血管内皮細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。抗 VEGF レセプター抗体は、ポリクローナル抗体でも、モノクローナル抗体であってもよい。また、当該抗体のアイソタイプは特に限定されない。また、抗 VEGF レセプター抗体は、抗体の断片または一本鎖抗体であってもよい（後述の抗 VEGF 抗体、抗 FGF 抗体の記載を参照）。

抗 VEGF レセプター抗体は、好ましくは 2C3 antibody (US6524583, US6676941)、IMC-1121b (US6811779)、IMC-18F1 (Proceedings of the American Association for Cancer Research, 45, 694, (Abstract 3005), 2004.)、IMC-1C11 (US5747651)、IMC-2C6 (Proceedings of the American Association for Cancer Research, 44, 1479, (Abstract 6454), 2003.)などを挙げることができ

きる。2C3 antibody、IMC-1121b、IMC-18F1、IMC-1C11、IMC-2C6 は、公知の方法で製造することができ、例えば、それぞれの文献に記載された方法で製造することができる。

## (2) FGF receptor kinase 阻害物質

5 本発明において、FGF receptor kinase 阻害物質としては、1-[2-アミノ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-イル]-3-tert-ブチルウレア(以下、「PD166866」ともいう。J. M. C., 40, 2296-2303, 1997)、1-tert-ブチル-3-[2-(3-ジメチルアミノ)プロピルアミノ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-イル]ウレア(以下、「PD173074」ともいう。EMBO J., 17, 5896-5904, 10 1998)が好ましい。

PD166866 (J. M. C., 40, 2296-2303, 1997)、PD173074 (EMBO J., 17, 5896-5904, 1998) は、公知の方法で製造することができる。

15 VEGF receptor kinase 阻害物質である化合物および FGF receptor kinase 阻害物質である化合物は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明における上記 receptor kinase 阻害物質は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩や蟻酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸 p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩(有機アミン塩)、アンモニウム塩を挙げることができる。

20 25

また、VEGF receptor kinase 阻害物質である化合物および FGF receptor kinase 阻害物質である化合物は、無水物であってもよく、水和物などの溶媒和物

を形成していてもよい。溶媒和物は水和物または非水和物のいずれであってもよいが、水和物が好ましい。溶媒は水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

また、これら化合物の溶媒和物および／または光学異性体が存在する場合には、

- 5 本発明における VEGF receptor kinase 阻害物質および FGF receptor kinase 阻害物質は、それらの溶媒和物および／または光学異性体が含まれる。また、本発明における上記 receptor kinase 阻害物質は、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受ける VEGF receptor kinase 阻害物質および FGF receptor kinase 阻害物質をも包含する。またさらに、本発明における上記 receptor kinase 阻害物質は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて VEGF receptor kinase 阻害物質を生成する化合物および FGF receptor kinase 阻害物質を生成する化合物をも包含する。

### (3) 抗 VEGF 抗体、抗 FGF 抗体

本発明において、抗 VEGF 抗体としては、VEGF を認識し結合することで、VEGF の血管内皮細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。

また、本発明において、抗 FGF 抗体としては、FGF を認識して結合することで、FGF の纖維芽細胞の増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。

本発明において、抗 VEGF 抗体および抗 FGF 抗体は、ポリクローナル抗体でも、モノクローナル抗体であってもよい。また、当該抗体のアイソタイプは特に限定されず、例えば、IgG (IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>)、IgM、IgA (IgA<sub>1</sub>、IgA<sub>2</sub>)、IgD または IgE の任意のアイソタイプを有することができる。

ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体は、当業者に周知の方法で作製することができる (Antibodies: A Laboratory Manual, E. Harlow and D. Lane, ed., Cold Spring Harbor Laboratory (Cold Spring Harbor, NY, 1988))。

25 ポリクローナル抗体は、例えば、抗原をマウス、ウサギ、ラットなどの哺乳動物に投与し、該哺乳動物から血液を採取し、採取した血液から抗体を分離、精製することにより得ることができる。免疫感作の方法は当業者に公知であり、例えば抗原を 1 回以上投与することにより行うことができる。また、抗原 (VEGF ま

たは FGF の一部または全部を含む) は適当な緩衝液、例えば完全フロイントアジュバントまたは水酸化アルミニウム等の通常用いられるアジュバントを含有する適当な緩衝液に溶解して用いることができるが、投与経路や条件等に応じてアジュバントを使用しない場合もある。

- 5 最後の免疫感作から1～2ヶ月後に当該哺乳動物から血液を採取して、該血液を、例えば遠心分離、硫酸アンモニウムまたはポリエチレングリコールを用いた沈澱、各種クロマトグラフィー等の常法によって分離、精製することにより、ポリクローナル抗血清として、ポリクローナル抗体を得ることができる。

モノクローナル抗体を產生する方法としては、例えばハイブリドーマ法を挙げ  
10 ことができる。まず、ポリクローナル抗体の產生と同様に哺乳動物を免疫感作  
する。免疫後、適当な日数を経過した後に部分採血を行い、ELISA法などの  
公知方法で抗体価を測定することが好ましい。

次いで、感作の終了した免疫動物から脾臓を摘出し、B細胞を得る。次いで、  
B細胞を常法に従いミエローマ細胞と融合させて抗体産生ハイブリドーマを作製  
する。用いられるミエローマ細胞は特に限定されず、公知のものを使用できる。  
細胞の融合方法は、センダイウイルス法、ポリエチレンギリコール法、プロトプ  
ラスト法等、当該分野で公知の方法を任意に選択して用いることができる。得ら  
れたハイブリドーマは、常法に従い、HAT培地（ヒポキサンチン、アミノプテ  
リン、およびチミジン含有培地）中で適当な期間培養し、ハイブリドーマの選択  
を行う。次いで、目的とする抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングを行った  
後、当該ハイブリドーマのクローニングを行う。

スクリーニング法としては、ELISA法やラジオイムノアッセイ法などの公知の抗体検出方法を用いることができ、また、クローニング法としては、当該分野で公知の方法を用いることができ、例えば、限界希釈法およびFACS法等を用いることができる。得られたハイブリドーマは、適当な培養液中で培養するか、あるいはハイブリドーマと適合性のある、例えばマウス腹腔内に投与する。こうして得られる培養液中または腹水中から、塩析、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過、アフィニティーコロマトグラフィー等により、所望のモノクローナル

抗体を単離精製することができる。

また、上記した抗体の断片およびV領域の一本鎖抗体も本発明において用いることができる。抗体の断片としては、前述したポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の一部分の領域を意味し、具体的には F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、Fab、Fv (variable fragment of antibody)、sFv、dsFv (disulphide stabilized Fv) あるいは dAb (single domain antibody) 等が挙げられる。さらに、本発明で用いる抗体は、ヒト型化抗体やヒト抗体でも良い。ヒト抗体は、免疫系をヒトのものに入れ換えた哺乳動物を用いて、通常のモノクローナル抗体と同様に作製することができる。

10

### 3. 医薬組成物、キット、癌の予防／治療方法、血管新生阻害方法

本発明は、スルホンアミド含有化合物と、血管新生阻害物質とを組み合わせる点に特徴を有する医薬組成物、キット、癌の治療／予防方法および血管新生阻害方法に関するものである。

15 本発明において、スルホンアミド含有化合物は、「1. スルホンアミド含有化合物」で記載したとおりであるが、例えば（1）一般式(I)で表される化合物、好ましくは LY186641 もしくは LY295501、（2）一般式 (II) で表される化合物、好ましくは LY-ASAP、（3）LY573636 (式 (III))、（4）CQS (式 (IV)) および  
20 （5）一般式 (XIV)、好ましくは E7070 もしくは E7820 から選択される少なくとも 1 つの化合物であり、より好ましくは LY295501 および LY573636 から選択される少なくとも 1 つの化合物であり、特に好ましくは LY573636 のナトリウム塩である。

他方、本発明において、スルホンアミド含有化合物は、好ましくは E7070 または E7820 である。

25 本発明において、血管新生阻害物質は、「2. 血管新生阻害物質」で記載したとおりであるが、例えば、(a) VEGF receptor kinase 阻害物質、(b) 抗 VEGF 抗体、(c) FGF receptor kinase 阻害物質、(d) 抗 FGF 抗体である。

本発明において、(a) VEGF receptor kinase 阻害物質は、例えば、一般式(XXIV)、

式 (XII)、式 (XIII)、式 (XVI) ~式 (XXIII) および式 (XXVII) ~式 (XXXIV) から選択される少なくとも 1 つで表される化合物である。本発明において (a) VEGF receptor kinase 阻害物質は、好ましくは一般式 (XXV) または一般式 (XXVI) で表される化合物であり、より好ましくは一般式 (V) または一般式 (VI) 5 で表される化合物であり、さらに好ましくは一般式 (V) に含まれる 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドであり、特に好ましくは 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である。他方、本発明において、(a) VEGF receptor kinase 阻害物質は、好ましくは式 (XII)、式 (XIII)、式 (XVI) ~式 (XXIII) および式 (XXVII) ~式 (XXXIV) から選択される少なくとも 1 つで表される化合物であり、さらに好ましくは KRN951 (式 (XIII))、AZD2171 (式 (XIII))、AG013736 (式 (XIII))、SU14813 (式 (XVI))、OSI930 (式 (XVII))、TKI-28 (式 (XVIII))、ABP309 (式 (XIX))、BAY 57-9352 (式 10 (XX))、BAY 43-9006 (式 (XXI))、CHIR258 (式 (XXII))、JNJ17029259 (式 (XXIII))、AEE-788 (式 (XXVII))、CEP-5214 (式 (XXVIII))、KI-8751 (式 (XXIX))、VGA-1155 (式 (XXX))、ABT-869 (式 (XXXI))、AG-028262 (式 (XXXII))、BMS-540215 (式 (XXXIII)) および BMS-582664 (式 (XXXIV)) 15 から選択される少なくとも 1 つの化合物である。また、本発明において、(a) VEGF receptor kinase 阻害物質は、例えば、抗 VEGF レセプター抗体である。

本発明において、(c) FGF receptor kinase 阻害物質は、好ましくは PD166866 または PD173074 である。

本発明において、上記化合物および血管新生阻害物質には、その薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物などの溶媒和物も包含される。

25 本発明において、スルホンアミド化合物と血管新生阻害物質は、上記した化合物と物質とを任意に組み合わせて用いることができる。組み合わせは、限定されるわけではないが、例えば、

(i) 一般式(I)で表される化合物、一般式 (II) で表される化合物、LY573636、CQS

または E7070 と血管新生阻害物質との組み合わせ、あるいは

(ii) 一般式 (XIV) で表される化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質との組み合わせ

(iii) 一般式 (XIV) で表される化合物と抗 VEGF 抗体との組み合わせ  
5 をあげることができる。

本発明の医薬組成物は、スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを組み合わせてなる医薬組成物である。本発明の医薬組成物は、癌治療用医薬組成物および血管新生阻害用医薬組成物として有用である。

また、本発明の医薬組成物は、血管新生阻害物質とともに患者に投与されることを特徴とするスルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物の態様でも提供される。スルホンアミド含有化合物および血管新生阻害物質は、同時または別々に投与され得る。「同時」とは、一つの投与スケジュールにおいて同一のタイミングで投与されることを意味し、投与の時分が完全に同一である必要はない。「別々」とは、一つの投与スケジュールにおいて異なるタイミングで投与されることを意味する。  
10  
15

本発明において、「組み合わせてなる」とは、化合物を併用して用いるための組み合わせを意味し、別々の化合物を投与時に併用する形態、および混合物としての形態の両方を含む。

また、本発明のキットは、スルホンアミド含有化合物を含んでなる製剤と、血管新生阻害物質を含んでなる製剤とを含むキットである。本発明のキットに含まれる製剤は、スルホンアミド含有化合物または血管新生阻害物質を含む限り、その剤形は特に限定されない。本発明のキットは、血管新生阻害用キットとしては癌治療用キットとして有用である。  
20  
25

本発明の医薬組成物および／またはキットは、さらに一または複数の他の抗癌剤を組み合わせてもよい。他の抗癌剤は、抗癌作用を有する製剤であれば、特に限定されない。他の抗癌剤としては、例えば、塩酸イリノテカン (CPT-11)、オキサリプラチン (oxaliplatin)、5-フルオロウラシル (5-FU)、ドセタキセル (タキソテール (登録商標))、塩酸ゲムシタビン (ジェムザール (登録商標))、ホリ

ナートカルシウム（ロイコボリン）、ゲフィチニブ（Iressa（登録商標））、エルロチニブ（Tarceva（登録商標））、セツキシマブ（Erbitux（登録商標））などが挙げられる。また、前記他の抗癌剤としては、癌治療剤の対象となる癌種が、大腸癌である場合には、塩酸イリノテカン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、  
5 ホリナートカルシウム、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブであり、胰癌である場合には、塩酸ゲムシタビン、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブであり、腎癌である場合には、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブが特に好ましい。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、血管新生阻害剤、または癌治療剤として使用することができる。  
10

本発明において、癌治療剤とは、抗腫瘍剤、癌予後改善剤、癌再発予防剤、癌転移抑制剤などを含むものをいう。

癌治療の効果は、レントゲン写真、CT 等の所見や生検の病理組織診断により、あるいは腫瘍マーカーの値により確認することができる。

15 本発明の医薬組成物および／またはキットは、哺乳動物（例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、投与することができる。

癌治療剤の対象となる癌種は、特に限定されず、例えば、脳腫瘍、頸癌、食道癌、舌癌、肺癌、乳癌、胰癌、胃癌、大腸癌、小腸や十二指腸の癌、結腸癌、直腸癌、膀胱癌、腎癌、肝癌、前立腺癌、子宮癌、卵巣癌、甲状腺癌、胆嚢癌、咽頭癌、肉腫（例えば、骨肉種、筋肉種、線維肉腫など）およびメラノーマからなる群から選択される少なくとも 1 つなどがあげられる。  
20

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合には、経口もしくは非経口的に投与することができる。

25 本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、スルホンアミド含有化合物の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、通常成人（体重 60Kg）1 日あたり 10～6000

mg、好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 100～3000 mg であり、これを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、VEGF receptor kinase 阻害物質は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10～6000 mg、  
5 好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg であり、これを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

また、本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、FGF receptor kinase 阻害物質は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10～6000 mg、好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg であり、これを  
10 通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、抗 VEGF 抗体は、特に限定されないが、通常 1～6000 mg、好ましくは 10～2000 mg、さらに好ましくは 10～1000 mg であり、これを通常 1 日から 1 週間に 1～3 回投与することができる。

15 本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、抗 FGF 抗体は、特に限定されないが、通常 1～6000 mg、好ましくは 10～2000 mg、さらに好ましくは 10～1000 mg であり、これを通常 1 日から 1 週間に 1～3 回投与することができる。

使用するスルホンアミド含有化合物の量は、特に限定されず、VEGF receptor kinase 阻害物質、抗 VEGF 抗体、FGF receptor kinase 阻害物質または抗 FGF 抗体との個々の組み合わせによって異なるが、例えば、VEGF receptor kinase 阻害物質、抗 VEGF 抗体、FGF receptor kinase 阻害物質または抗 FGF 抗体の約 0.01～100 倍（重量比）である。さらに好ましくは約 0.1～10 倍（重量比）である。

25 本発明の医薬組成物は、種々の剤形、例えば経口用固形製剤、または注射剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤などの非経口用製剤などにすることができる。

また、本発明のキットに含まれるスルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とは、それぞれ種々の剤形、例えば経口用固形製剤、または注射剤、坐剤、軟

膏剤、パップ剤などの非経口用製剤などにすることができる。

経口用固形製剤を調製する場合には、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とすることができる。また、シロップ剤のような経口用非固形製剤も適宜調製することができる。  
5

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターク、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

15 注射剤を調製する場合には、必要により主薬に pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤、点滴静注剤とすることができる。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもできる。

懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。  
25

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

きる。

本発明のキットにおいて、スルホンアミド含有化合物を含んでなる製剤と、血管新生阻害物質を含んでなる製剤とは、混合されていてもよいし、あるいは、別個に収納されて一体に包装されていてもよく、また、同時に投与されてもよいし、  
5 いずれか一方を先に投与してもよい。

本発明のキットは、血管新生阻害用キット、または癌治療用キットとして用いることができるが、スルホンアミド含有化合物を含んでなる製剤および血管新生阻害物質を含んでなる製剤の他に、包装容器、取扱説明書、添付文書等を含んでいてもよい。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、製剤を併用して用いるための組み合わせを記載することができ、また、別々の製剤を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。  
10 用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

また、本発明のキットは、(a) スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを併用して用いることを記載した包装容器、取扱説明書、および添付文書から  
15 なる群から選択される少なくとも1つと、(b) スルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物とを含有する態様であってもよい。当該キットは、癌治療用キットまたは血管新生阻害用キットとして有用である。前記スルホンアミド含有化合物を含有する医薬組成物は、癌治療用医薬組成物および血管新生阻害用医薬組成物として有用である。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、スルホンアミド含有  
20 化合物と血管新生阻害物質とを併用して用いることを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記医薬組成物／キットの記載を参照して設定することができる。

また、本発明には、血管新生阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド含有化合物の使用も含まれる。  
25

本発明の使用において、上記医薬組成物は、癌治療用医薬組成物および血管新生阻害用医薬組成物として有用である。

さらに、本発明は、スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを、同時

または別々に患者に投与することを特徴とする癌の予防もしくは治療方法または血管新生阻害方法をも含むものである。本発明の癌の予防または治療方法において、スルホンアミド含有化合物および血管新生阻害物質の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物の記載を参照することができる。

5

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

#### 実施例 1 DNA マイクロアレイ解析

##### 10 1) 細胞培養、化合物処理、および RNA の抽出

化合物により誘導される遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイ解析によって調べる目的で、ヒト大腸癌由来細胞株 HCT116 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) およびヒト白血病由来細胞株 MOLT-4 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) を、10 %の胎児牛血清、100 units/ml のペニシリン、100  $\mu$ g/ml のストレプトマイシンを添加した RPMI-1640 培地中で培養した。以下、培養および化合物処理は 5%CO<sub>2</sub>、37°C に調整されたインキュベーター内で行われた。10 cm 径の細胞培養ディッシュに  $2.0 \times 10^6$  細胞の割合で HCT116 細胞および MOLT-4 細胞を蒔き、24 時間培養後に以下の化合物処理を行った。

20 HCT116 細胞に関しては、E7820 (0.8  $\mu$ M)、E7070 (0.8  $\mu$ M)、LY295501 (30  $\mu$ M)、CQS (8  $\mu$ M)、adriamycin (0.2  $\mu$ M)、daunomycin (0.2  $\mu$ M)、ICRF154 (80  $\mu$ M)、ICRF159 (80  $\mu$ M)、kenpaullone (10  $\mu$ M)、alsterpullone (10  $\mu$ M)、trichostatin A (0.1  $\mu$ M)、rapamycin (80  $\mu$ M) の 12 化合物を評価した。一方、MOLT-4 細胞に関しては、E7070 (0.8  $\mu$ M) を評価した。ここで、adriamycin および daunomycin は、DNA にインターラーションする型の DNA topoisomerase II 阻害剤、ICRF154 および ICRF159 は、catalytic type の DNA topoisomerase II 阻害剤、kenpaullone および alsterpullone は、cyclin-dependent kinases (CDKs) 阻害剤、trichostatin A は、histone deacetylase

25

阻害剤、rapamycin は、mTOR/FRAP 阻害剤として、それぞれ公知の化合物である。化合物処理濃度は、各々の化合物の HCT116 細胞に対する 50%増殖阻害濃度 (WST-8 を用いた 3 日間の細胞増殖抑制活性に基づく) を基準にその 3 ~ 5 倍の濃度として設定し、上記化合物名に続く括弧内に示した設定濃度で 24 時間処理後に細胞を回収した。また、化合物を加えずに 24 時間培養した細胞も同様に回収した。  
5

回収した細胞からの全 RNA の抽出は、TRIZOL 試薬 (インビトロジエン社製) を用いて添付の操作法に従って行った。

## 2) DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析

10 得られた RNA を  $100 \mu\text{l}$  の diethylpyrocarbonate (DEPC) 処理をした滅菌水に溶解し、さらに RNeasy カラム (QIAGEN) を用いて精製し、SuperScript Choice System (インビトロジエン社製) および T7-d(T)<sub>24</sub> プライマーを用いて 2 本鎖の cDNA を合成した。

まず  $10 \mu\text{g}$  の RNA に  $5 \mu\text{M}$  の T7-d(T)<sub>24</sub> プライマー、 $1\times$  First strand buffer、  
15  $10 \text{ mM DTT}$ 、 $500 \mu\text{M}$  の dNTP mix、および  $20 \text{ units}/\mu\text{l}$  の SuperScript II Reverse Transcriptase を加え、 $42^\circ\text{C}$ にて 1 時間反応させ、1 本鎖 DNA を合成した。続いて、 $1\times$  Second strand buffer、 $200 \mu\text{M}$  の dNTP mix、 $67 \text{ U/ml}$  DNA ligase、 $270 \text{ U/ml}$  DNA polymerase I、および  $13 \text{ U/ml}$  RNase H を添加して、 $16^\circ\text{C}$ にて 2 時間反応させ 2 本鎖 cDNA を合成した。さらに、 $67 \text{ U/ml}$  T4 DNA polymerase I  
20 を添加して、 $16^\circ\text{C}$ にて 5 分間反応させた後、 $10 \mu\text{l}$  の  $0.5 \text{ M EDTA}$  を加え反応を停止した。

得られた cDNA をフェノール/クロロホルムにて精製し、RNA Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics) を用い、添付の操作法に従って、ビオチン化 UTP ならびに CTP によるラベル化反応を行った。反応生成物を RNeasy カラムにて精製後、 $200 \text{ mM}$  トリス酢酸 pH8.1、 $150 \text{ mM}$  酢酸マグネシウム、 $50 \text{ mM}$  酢酸カリウム中で  $94^\circ\text{C}$ にて 35 分間加熱して cRNA を断片化した。  
25

断片化した cRNA を、 $100 \text{ mM MES}$ 、 $1 \text{ M sodium salt}$ 、 $20 \text{ mM EDTA}$ 、 $0.01\%$  Tween 20 中、 $45^\circ\text{C}$ にて 16 時間、GeneChip (Affymetrix) Human Focus array

にハイブリダイズさせた。ハイブリダイズ後、GeneChip は Affymetrix fluidics station に添付のプロトコール Midi\_euk2 に従い洗浄および染色した。染色にはストレプトアビジン・フィコエリトリンとビオチン化抗ストレプトアビジンヤギ抗体を用いた。染色後の GeneChip を HP アルゴンイオンレーザー共焦点顕微鏡 (Hewlett Packard) を用いてスキャンし、蛍光強度を測定した。測定は、488 nm の波長で excitation を行い、570 nm の波長の emission で行った。

定量的データ解析は全て GeneChip software (Affymetrix) ならびに Gene Spring (Silicongenetics) を用いて行った。GeneChip software を用いて化合物による遺伝子発現変化を評価する際には、化合物処理群と未処理群の 2 つの条件間で RNA の定量値が 2 倍以上解離している場合につき、その遺伝子の発現が有意に「増加」あるいは「減少」したと判断した。Gene Spring を用いて、各化合物が誘導する遺伝子発現変化の類似性を評価する際には、Human Focus Array に載っている全遺伝子の発現変化をもとに階層的クラスターリング解析を行った。

HCT116 細胞の階層的クラスターリング解析の結果を図 1 に示した。

解析の結果、同一の作用機序を有する adriamycin および daunomycin、ICRF154 および ICRF159、Kenpaullone および alsterpullone は、それぞれ類似の遺伝子変化を引き起こした(図 1)。よって、同一の作用機序を有する化合物が、互いに類似の遺伝子変化を引き起こすことが確認された。

E7070、E7820、LY295501 および CQS は、類似の遺伝子変化を引き起こした(図 1)。よって、本解析により、E7070、E7820、LY295501 および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

## 実施例 2 DNA マイクロアレイ解析

本実施例では HCT116 細胞を用いて、E7820 ( $0.16 \mu M$ )、E7070 ( $0.26 \mu M$ )、LY186641 ( $59 \mu M$ )、LY295501 ( $24 \mu M$ )、LY573636 ( $9.6 \mu M$ )、CQS ( $4.0 \mu M$ )、MST16 ( $100 \mu M$ )、etoposide ( $3.6 \mu M$ )、ethoxzolamide ( $410 \mu M$ )、capsaicin ( $280 \mu M$ )、trichostatin A ( $0.16 \mu M$ )、kenpaullone ( $7.1 \mu M$ ) の 12 化合物で処理

したときの遺伝子発現変化を調べた。

ここで、MST16 は catalytic type の DNA topoisomerase II 阻害剤、etoposide は cleavable complex の形成を誘導する DNA topoisomerase II 阻害剤、ethoxzolamide は carbonic anhydrase 阻害剤、capsaicin は tumor-specific plasma membrane NADH oxidase 阻害剤、trichostatin A は histone deacetylase 阻害剤、kenpaullone は cyclin-dependent kinases (CDKs)阻害剤として、それぞれ公知の化合物である。

化合物処理濃度は、各々の化合物の HCT116 細胞に対する 50%増殖阻害濃度 (MTT を用いた 3 日間の細胞増殖抑制活性に基づく) を基準に、その 2 倍の濃度を設定した。上記化合物名に続く括弧内に示した設定濃度で 24 時間処理後に細胞を回収した。また、化合物を加えずに 24 時間培養した細胞も同様に回収した。

本実施例は各サンプルについて duplicate で行い（実験の便宜上、それぞれのサンプルは区別できるように control-1、control-2、E7820-1、E7820-2 の要領で枝番号を付した）、以後の操作は、実施例 1 と全く同様に行った。そして、GeneChip (Affymetrix) system (Human Focus array)を用いて各化合物の誘導する遺伝子発現変化を解析した。

本実施例で得られた 26 個 (control+12 化合物の 13 サンプル×2) の.cel ファイルに対し RMA 法 (robust multi-array average 法(Biostatistics(2003), 4, 20 249-264)) を適用し、プローブレベルでの正規分布化を行った後、遺伝子レベルでのシグナル強度のログ値を算出した。続いて、各遺伝子の化合物処理群におけるシグナル強度のログ値から化合物未処理群 (control-1) におけるシグナル強度のログ値を引き、control-1 に対する化合物処理群のシグナル比のログ値を得た。そして、コサイン相関係数を計算し、実験間の相関係数とした(図 2)。この相関係数をもとに、UPGMA 法 (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean 法) により階層的クラスターリング解析した(図 3)。control-2 についても、同様の計算を行った(図 4 および図 5)。使用したソフトウェアは R 2.0.1(<http://www.r-project.org/>)、affy package 1.5.8(<http://www.bioconductor.org>)。

org)である。

図2～図5において、「LY1」はLY186641を、「LY2」LY295501を、「LY5」はLY573636を、「CAI」はethoxzolamideを、「Cap」はcapsaicinを、「MST」はMST16を、「Etop」はetoposideを、「TSA」はtrichostatin Aを、「Kenp」はkenpaulloneを示す。図3および図5において、「de hclust (\*, "average")」は、統計解析を行う時のコマンドであり、duplicateの実験データの平均値を用いてRによるクラスターリング分析を行ったことを示す。

解析の結果、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636およびCQSが、HCT116細胞に対して引き起こす遺伝子変化は非常に高い類似性を示し、他のどの化合物(MST16、etoposide、ethoxzolamide、capsaicin、trichostatin A、kenpaullone)のプロファイルとも異なることが明らかとなった(図2から図5)。よって、本解析により、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636およびCQSは、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

15

### 実施例3 痘細胞株パネル実験

36株のヒト癌細胞パネルを用いて、E7820、E7070、CQS、LY186641、LY295501の細胞増殖抑制活性の相関を調べた。用いた癌細胞株は、DLD-1、HCT15、HCT116、HT29、SW480、SW620、WiDr(以上、ヒト大腸癌細胞株)、A427、A549、LX-1、NCI-H460、NCI-H522、PC-9、PC-10(以上、ヒト肺癌細胞株)、GT3TKB、HGC27、MKN1、MKN7、MKN28、MKN74(以上、ヒト胃癌細胞株)、AsPC-1、KP-1、KP-4、MiaPaCaII、PANC-1、SUIT-2(以上、ヒト膵臓癌細胞株)、BSY-1、HBC5、MCF-7、MAD-MB-231、MDA-MB-435、MDA-MB-468(以上、ヒト乳癌細胞株)、CCRF-CEM、HL60、K562、MOLT-4(以上、ヒト白血病細胞株)の36種類であり、全ての細胞は10%の胎児牛血清、100 units/mlのペニシリン、100 μg/mlのストレプトマイシンを添加したRPMI-1640培地を用いて5%CO<sub>2</sub>条件下37°Cにて培養した(表1)。

表 1

**36 human cancer cell lines tested in 3-day MTT assays**

<b>Colon</b>	<b>Stomach</b>	<b>Breast</b>
DLD-1 (1250/well, 16.8 h)	GT3TKB (2000/well, 21.1 h)	BSY-1 (2000/well, 46.1 h)
HCT15 (1500/well, 14.5 h)	HGC27 (1500/well, 14.6 h)	HBC5 (2000/well, 31.8 h)
HCT116 (1250/well, 13.4 h)	MKN1 (4000/well, 35.9 h)	MCF-7 (3000/well, 29.5 h)
HT29 (2500/well, 19.8 h)	MKN7 (3000/well, 37.4 h)	MDA-MB231 (2000/well, 21.6 h)
SW480 (3000/well, 19.5 h)	MKN28 (2000/well, 22.7 h)	MDA-MB-435 (3000/well, 24.4 h)
SW620 (2500/well, 17.3 h)	MKN74 (4000/well, 24.8 h)	MDA-MB-468 (3000/well, 34.2 h)
WiDr (2000/well, 18.9 h)		
<b>Lung</b>	<b>Pancreas</b>	<b>Leukemia</b>
A427 (2500/well, 32.4 h)	AsPC-1 (2500/well, 28.4 h)	CCRF-CEM (1500/well, 27.2 h)
A549 (1250/well, 18.9 h)	KP-1 (2000/well, 24.8 h)	HL60 (1500/well, 29.5 h)
LX-1 (2000/well, 17.2 h)	KP-4 (2000/well, 16.7 h)	K562 (1500/well, 20.6 h)
NCI-H460 (1000/well, 13.6 h)	MiaPaCaII (2500/well, 19.1 h)	MOLT-4 (1500/well, 22.3 h)
NCI-H522 (4000/well, 80.4 h)	PANC-1 (2500/well, 27.9 h)	
PC-9 (2000/well, 23.7 h)	SUIT-2 (2000/well, 15.6 h)	
PC-10 (2000/well, 24.0 h)		

**Cell line (initial cell number, doubling time)**

表 1 は、ヒト癌細胞株パネルにおけるヒト癌細胞株の種類、蒔きこみ細胞数および倍化時間を示す。

- 5 表 1 に記載の細胞数で 96 ウェルマイクロプレート(平底)に蒔き (50  $\mu$  l/well)、24 時間後に 3 倍希釈系列の化合物を添加した (50  $\mu$  l/well)。さらに 72 時間後に WST-8 (10  $\mu$  l/well) を添加し、450 nm の吸光度を測定した。最小二乗法により全 36 株の癌細胞に対する 50 %増殖抑制阻害濃度を求め、そのパターンを各化合物間で比較した。相関の指標としては、Pearson's correlation coefficients を用いた (Paull, K. D. et al. Display and analysis of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: development of mean graph and COMPARE algorithm. J. Natl. Cancer Inst. 1989, 81, 1088-1092; Monks, A. et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. J. Natl. Cancer Inst. 1991, 83, 757-766.)。
- 10 15 その結果、E7070、E7820、LY186641、LY295501 および CQS は、各癌細胞株に対する増殖抑制活性において、高い相関係数を示した (表 2)。よって、本

解析により、E7070、E7820、LY186641、LY295501 および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

表 2

	E7070	E7820	CQS	LY186641	LY295501
E7070	1.00	0.98	0.97	0.93	0.80
E7820	0.98	1.00	0.96	0.95	0.82
CQS	0.97	0.96	1.00	0.92	0.82
LY186641	0.93	0.95	0.92	1.00	0.81
LY295501	0.80	0.82	0.82	0.81	1.00

5

表 2 は、ヒト癌細胞株パネルにおける化合物間 (E7070、E7820、CQS、LY186641 および LY295501) の相関係数を示す。

#### 実施例 4 E7070 耐性株における交差耐性

10 E7070 耐性株を用いて、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP ならびに CQS の細胞増殖抑制活性を評価した。HCT116-C9 は、ヒト大腸癌由来 HCT116 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) から分離した亜株であり、この HCT116-C9 を E7070 存在下で培養し、E7070 濃度を漸次的に上昇させることにより得た E7070 耐性亜株が HCT116-C9-C1 および 15 HCT116-C9-C4 である (Molecular Cancer Therapeutics, 2002, 1, 275-286)。

HCT116-C9、HCT116-C9-C1、HCT116-C9-C4 の 3 細胞株を各々 3000 cells/well で 96 ウェルマイクロプレート (平底) に蒔き (50  $\mu$ l/well)、24 時間後に 3 倍希釈系列の化合物を添加した (50  $\mu$ l/well)。さらに、72 時間後に MTT 法 (Mossmann T., J. Immunol. Methods, 1983, 65, 55-63) により細胞増殖抑制活性を評価した。最小二乗法により各癌細胞に対する 50 % 増殖抑制阻害濃度を求めた。

その結果、E7070 の細胞増殖抑制活性は、HCT116-C9 (C9) に対して IC<sub>50</sub> は 0.127  $\mu$ M であった。これに対し、HCT116-C9-C1 (C9C1) および HCT116-C9-C4 (C9C4) に対する活性はそれぞれ IC<sub>50</sub> = 31.9  $\mu$ M、26.9  $\mu$ M であり、E7070 の C9C1 および C9C4 に対する細胞増殖抑制活性が顕著に低下することが確認された (図 6)。また、E7820、CQS、LY186641、LY295501、LY-ASAP

の細胞増殖抑制活性については、HCT116-C9 に対する活性がそれぞれ  $IC_{50} = 0.080 \mu M$ 、 $1.73 \mu M$ 、 $33.6 \mu M$ 、 $10.9 \mu M$ 、 $1.63 \mu M$  であったのに対し、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する活性は、HCT116-C9-C1 について、それぞれ  $IC_{50} = 51.2 \mu M$ 、 $634 \mu M$ 、 $134 \mu M$ 、 $111 \mu M$ 、 $113 \mu M$  であり、  
5 HCT116-C9-C4 について、それぞれ  $IC_{50} = 52.8 \mu M$ 、 $517 \mu M$ 、 $138 \mu M$ 、 $110 \mu M$ 、 $90.3 \mu M$  であった。したがって、E7820、CQS、LY186641、LY295501、LY-ASAP の細胞増殖抑制活性については、C9 に対する活性に比べ、C9C1 および C9C4 に対する活性が顕著に低下していた（図 6）。よって、E7070、E7820、LY186641、  
10 LY295501、LY-ASAP および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。  
15

#### 実施例 5 E7070 耐性株における交差耐性

実施例 4 と全く同様にして、E7070 耐性株を用いて LY573636 の細胞増殖抑制活性を E7070 と同時に評価した。

その結果、E7070 の細胞増殖抑制活性は、HCT116-C9 に対する活性に比べ ( $IC_{50} = 0.127 \mu M$ )、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する活性（それぞれ  $IC_{50} = 32.7 \mu M$ 、 $28.0 \mu M$ ）が顕著に低下することが再度確認された（図 7）。また、LY573636 の細胞増殖抑制活性も、HCT116-C9 に対する活性に比べ  
20 ( $IC_{50} = 5.11 \mu M$ )、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する活性（それぞれ  $IC_{50} = 264 \mu M$ 、 $240 \mu M$ ）が顕著に低下していた（図 7）。よって、LY573636 は、E7070 と同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

これらの結果（実施例 1～5）から、E7070、E7820、LY186641、LY295501、  
25 LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせが、同一または類似の遺伝子変化ならびに同一または類似の作用および効果をもたらすことが明らかとなった。

また、E7820 は、血管新生阻害剤と併用することにより、すぐれた血管新生阻

害活性および抗腫瘍活性を示す (WO03/074045 参照) ことが明らかになっている。

よって、スルホンアミド含有化合物、好ましくは E7070、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせが、血管新生阻害物質と併用することにより、すぐれた血管新生阻害活性および抗腫瘍活性を示すことが明らかになった。

実施例 6 ヒト腎癌細胞株(786-O)皮下移植モデル(*in vivo*)における E7820  
と 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとの併用

ヒト腎癌細胞株 786-O (ATCC より入手) を、5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (10% FBS 含) で約 80%コンフルントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。50%マトリグル含有リン酸緩衝液で、 $1 \times 10^8$  cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植 7 日目より、E7820 を 100 mg/kg、1 日 2 回、2 週間、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを 100 mg/kg、1 日 1 回、2 週間で、単剤または併用で経口投与した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 } TV = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 } RTV = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

併用群において、two-way ANOVA で統計的有意な相互作用が認められた場合、E7820 と 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとの間に相乗効果を有するものと判定した。

その結果、E7820 は、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドと併用

することにより、相乗効果が認められ、E7820 または 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した(表3および図8)。

5

表3

検体投与	day22における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール(無処置)	1.61±0.23	
E7820 100 mg/kg	0.80±0.13	
化合物A 100 mg/kg	0.59±0.12	
E7820 100 mg/kg +化合物A 100 mg/kg	0.16±0.02	p < 0.01 相乗効果

表3は、腎癌細胞株(786-O)移植モデル(in vivo)における、E7820、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(表3、および図8中、化合物Aは、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドを示す。)およびE7820と4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの組合せによる抗腫瘍効果を示す。投与開始日をday1とした。

以上の結果から、E7820と4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドとを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供され、本発明の医薬組成物およびキットは癌の治療に用いることが可能となつた。

20

## 産業上の利用の可能性

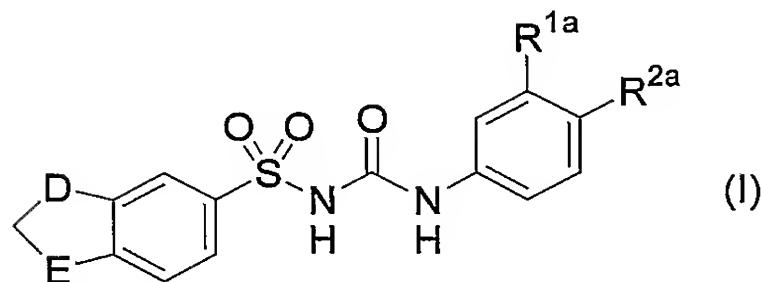
本発明により、すぐれた血管新生阻害活性および／または抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供される。

より具体的には、スルホンアミド含有化合物、好ましくは E7070、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせおよび血管新生阻害物質を組み合わせることにより、すぐれた血管新生阻害活性および／または抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供され、本発明の医薬組成物およびキットは癌の治療または血管新生の阻害のために有用である。また、スルホンアミド含有化合物、好ましくは E7820 と VEGF receptor kinase 阻害物質とを組み合わせることにより、すぐれた血管新生阻害活性および／または抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットが提供され、本発明の医薬組成物およびキットは癌の治療または血管新生の阻害のために有用である。  
5  
10

## 請求の範囲

1. スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを組み合わせてなる医薬組成物であつて、

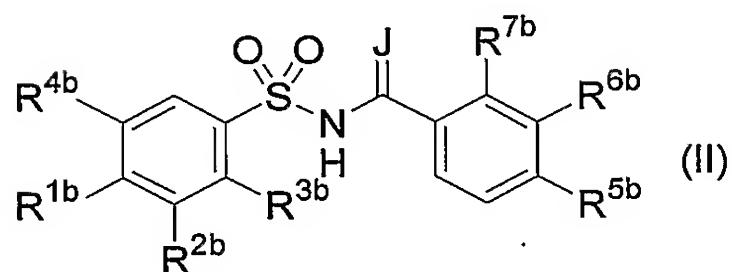
5 前記スルホンアミド含有化合物が、  
一般式(I)



[式中、Eは、-O-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-を、Dは、-CH<sub>2</sub>-または-O-を、R<sup>1a</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を、R<sup>2a</sup>は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (II)

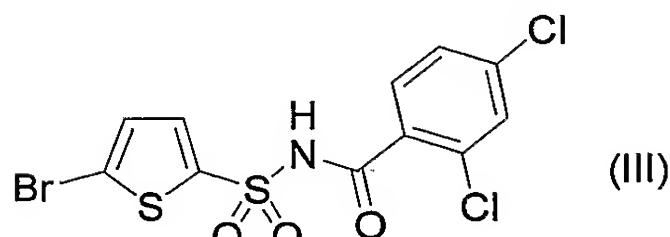


15 [式中、Jは、-O-または-NH-を、R<sup>1b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R<sup>2b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよ

いフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R<sup>3b</sup> は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を、R<sup>4b</sup> は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>3b</sup> およびR<sup>4b</sup> の少なくとも一つは、水素原子である）を、R<sup>5b</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはニトロ基を、R<sup>6b</sup> は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>6b</sup> が置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基のとき、R<sup>5b</sup> は水素原子であり、R<sup>7b</sup> はハロゲン原子である）を、R<sup>7b</sup> は、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>5b</sup> またはR<sup>7b</sup> のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、あるいはR<sup>7b</sup> が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合には、R<sup>5b</sup> またはR<sup>6b</sup> のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。】

で表わされる化合物、

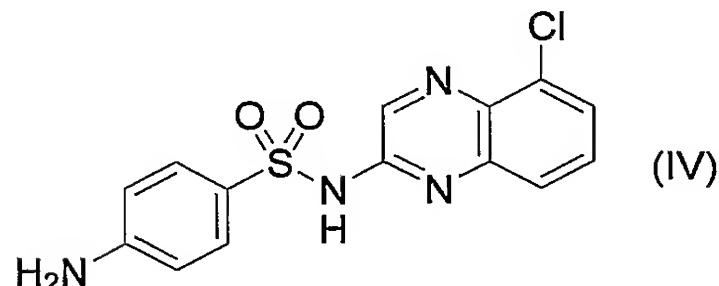
式 (III)



15

で表わされる化合物および

式 (IV)



20

で表わされる化合物からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

2. スルホニアミド含有化合物が、

N-[[[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1

H—インデン—5—スルホンアミド、

N—[(3, 4—ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル]—2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミド、

N—(2, 4—ジクロロベンゾイル)—4—クロロフェニルスルホンアミド、

5 N—(2,4—ジクロロベンゾイル)—5—ブロモチオフェン—2—スルホンアミド

および

2—スルファニルアミド—5—クロロキノキサリン

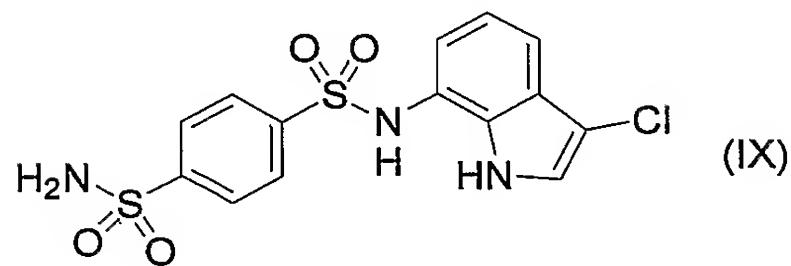
からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に

10 許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1記載の医薬組成物。

3. スルホンアミド含有化合物が、N—[(3, 4—ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル]—2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミドおよびN—(2,4—ジクロロベンゾイル)—5—ブロモチオフェン—2—スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項1記載の医薬組成物。

4. スルホンアミド含有化合物が、N—(2,4—ジクロロベンゾイル)—5—ブロモチオフェン—2—スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項1記載の医薬組成物。

5. 式(IX)

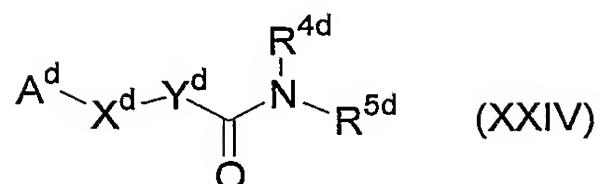


20

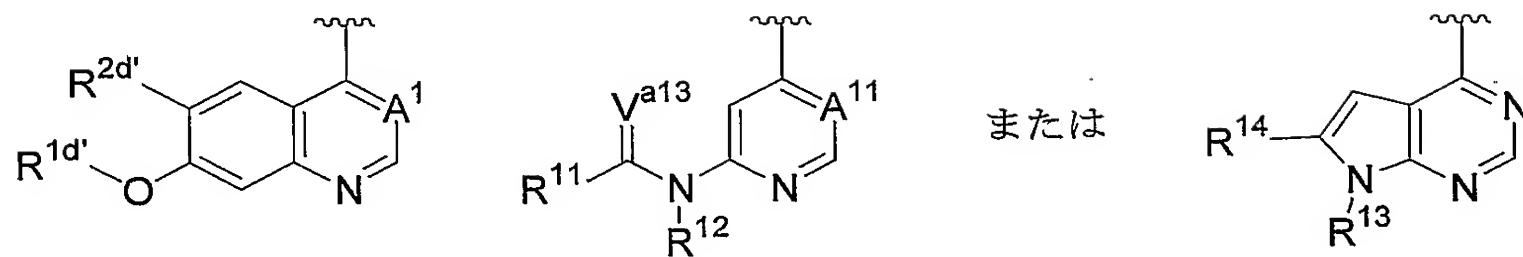
で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と血管新生阻害物質とを組み合わせてなる医薬組成物。

6. 血管新生阻害物質が、VEGF receptor kinase 阻害物質である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

25 7. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXIV)



[式 (XXIV) 中、 $A^d$  は、式



(式中、 $R^{1d'}$  は、式 $-V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$  は置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $V^2$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^{6d}$  で表される基、式 $-SO_2NR^{6d}$  で表される基、式 $-NR^{6d}SO_2$  で表される基、式 $-NR^{6d}CO$  で表される基または式 $-NR^{6d}$  で表される基を意味する (式中、 $R^{6d}$  は、水素原子、置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $V^3$  は、水素原子、置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する;

$R^{2d'}$  は、シアノ基、置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてよい  $C_{2-7}$  アルコキカルボニル基または式 $-CONV^{a11}V^{a12}$  で表される基 (式中、 $V^{a11}$  は、水素原子、置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する;  $V^{a12}$  は、水素原子、置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてよい  $C_{2-6}$

<sub>6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

A<sup>1</sup>は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R<sup>11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する；

R<sup>12</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

V<sup>a13</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

A<sup>11</sup>は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

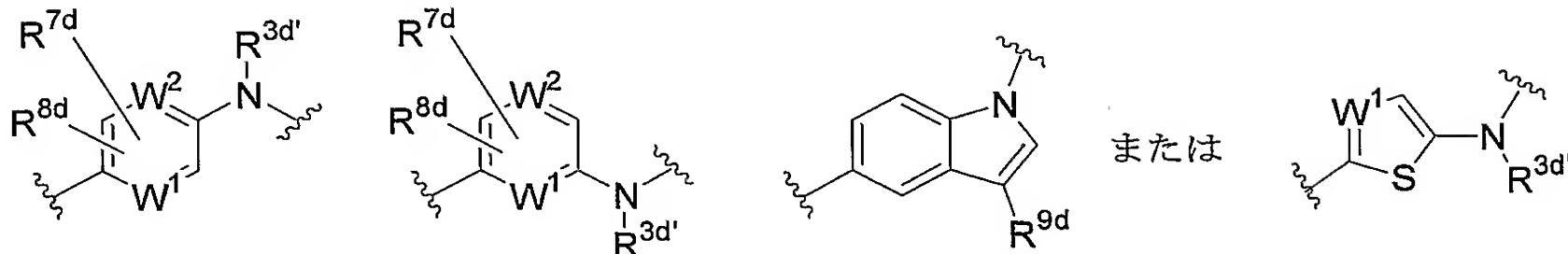
R<sup>13</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する；

R<sup>14</sup>は、式—V<sup>a14</sup>—V<sup>a15</sup> (式中、V<sup>a14</sup>は、単結合またはカルボニル基を意味する；V<sup>a15</sup>は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基

を意味する。) で表される基を意味する；

$X^d$  は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

$Y^d$  は、式



5 (式中、 $R^{3d'}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する；

10  $R^{7d}$  および  $R^{8d}$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  15 アルコキシカルボニル基または式—CONV^{d1}V^{d2} (式中、 $V^{d1}$  および  $V^{d2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

$R^{9d}$  は、水素原子、ハロゲン原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する；

20  $W^1$  および  $W^2$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

$R^{4d}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する；

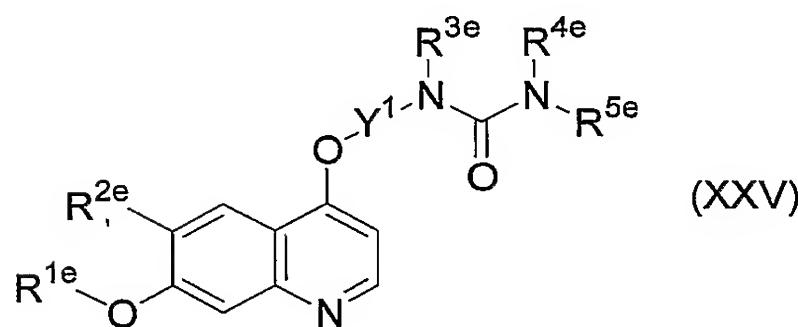
25  $R^{5d}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を

有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

5

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項6に記載の医薬組成物。

#### 8. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXV)



[式 (XXV) 中、R<sup>1e</sup>は、式—V<sup>1e</sup>—V<sup>2e</sup>—V<sup>3e</sup>（式中、V<sup>1e</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2e</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式—CONR<sup>6e</sup>—で表される基、式—SO<sub>2</sub>NR<sup>6e</sup>—で表される基、式—NR<sup>6e</sup>SO<sub>2</sub>—で表される基、式—NR<sup>6e</sup>CO—で表される基または式—NR<sup>6e</sup>—で表される基を意味する（式中、R<sup>6e</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3e</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>2e</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup>で表される基（式中、V<sup>e11</sup>は、水素原子、置換基を有し

25

ていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{e12}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

$Y^1$  は、式



(式中、 $R^{7e}$  および  $R^{8e}$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキカルボニル基または式—CONV<sup>e1</sup>V<sup>e2</sup> (式中、 $V^{e1}$  および  $V^{e2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する； $W^1$  および  $W^2$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

$R^{3e}$  および  $R^{4e}$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を

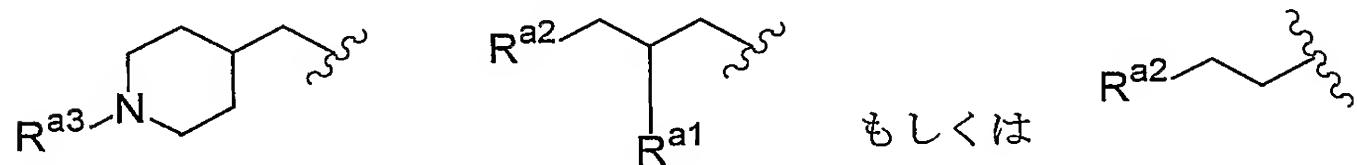
有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5e</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項6に記載の医薬組成物。

9. R<sup>1e</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基（ただし、R<sup>1e</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基およびジー-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい）である、請求項8に記載の医薬組成物。

10. R<sup>1e</sup>がメチル基または式



もしくは

(式中、R<sup>a3</sup>はメチル基を意味する；R<sup>a1</sup>は水素原子または水酸基を意味する；R<sup>a2</sup>は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)で表される基である、請求項8に記載の医薬組成物。

11. R<sup>1e</sup>がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項8に記載の医薬組成物。

12. R<sup>2e</sup>がシアノ基または式-C≡N V<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup>で表される基（式中、V<sup>e1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル

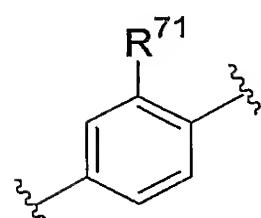
基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；  $V^{e12}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

13.  $R^{2e}$  がシアノ基または式—CONHV<sup>e16</sup>で表される基（式中、 $V^{e16}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基または $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。ただし、 $V^{e16}$  は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい。）である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

14.  $R^{2e}$  が式—CONHV<sup>e17</sup>で表される基（式中、 $V^{e17}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基または $C_{1-6}$  アルコキシ基を意味する。）である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

15.  $R^{2e}$  が式—CONHV<sup>e18</sup>で表される基（式中、 $V^{e18}$  は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。）である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

16.  $Y^1$  が式



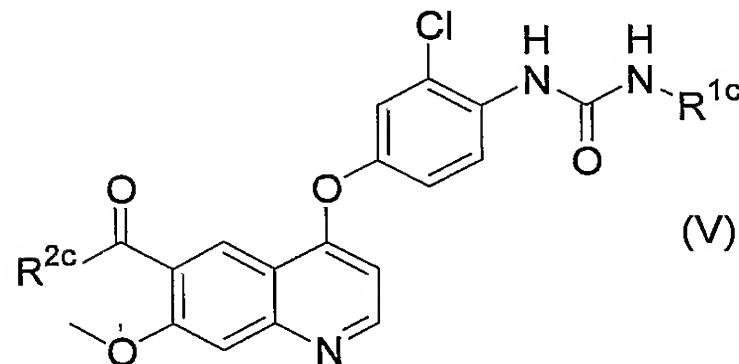
(式中、 $R^{71}$  は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。) で表される基である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

17.  $R^{3e}$  および  $R^{4e}$  が水素原子である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

18.  $R^{5e}$  が水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基または $C_{6-10}$  アリール基（ただし、 $R^{5e}$  は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい）である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

5 19.  $R^{5e}$  がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

20. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (V)



[式中、 $R^{1c}$  は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、 $R^{2c}$  は $-NH_2$  または $-NHOC_2H_5$  を意味する。] で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

21. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシ—2—フルオロフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル) ウレア、

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—シクロプロピルウレア、

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル) オキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル) ウレア、

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ) プロピル) オキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル) ウレア、

25 4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ

シ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) —7—(2—メトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
N 6—シクロプロピル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)  
5 カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキ  
サミド、  
N 6—(2—メトキシエチル) —4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピル  
アミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリン  
カルボキサミド、  
10 N 6—(2—フルオロエチル) —4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピル  
アミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリン  
カルボキサミド、  
N 6—メトキシ—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボ  
ニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
15 N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニ  
ル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
N 6—エチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニ  
ル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
4—(3—フルオロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
20 キシ) —7—(2—メトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) —7—(2—ヒドロキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) —7—((2S) —2, 3—ジヒドロキシプロピル) オキシ—6—キノ  
25 リンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7  
—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7

－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
N 6－メトキシ－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－エトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、  
5 4－(4－((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－メトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、  
N－(2－フルオロー－4－((6－カルバモイル－7－メトキシ－4－キノリル)オキシ)フェニル)－N'－シクロプロピルウレア、  
10 N 6－(2－ヒドロキシエチル)－4－(3－クロロ－4－((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
4－(3－クロロ－4－(1－プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
15 4－(3－クロロ－4－(c i s－2－フルオロ－シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－(2－メトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、  
20 N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－(4－モルフォリノ)エトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、  
25 4－(3－クロロ－4－(2－フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
N 6－((2 R) テトラヒドロ－2－フラニルメチル)－4－(3－クロロ－4－((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－

6-キノリンカルボキサミド、  
4-(3-フルオロー-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-  
7-メトキシー-6-キノリンカルボキサミド、  
4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フ  
5 ェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロ  
ロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミ  
ノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシ  
プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
10 N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミ  
ノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシ  
プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミ  
ノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジ  
15 ノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミ  
ノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジ  
ノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、  
N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミ  
ノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6  
20 -キノリンカルボキサミド、  
N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミ  
ノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6  
-キノリンカルボキサミド、  
25 N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オ  
キシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、  
N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-  
キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)

ウレア、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-(2-エトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド(2-シアノエチル)アミド

および

N-(4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル)-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレアからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項6に記載の医薬組成物。

## 2.2. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

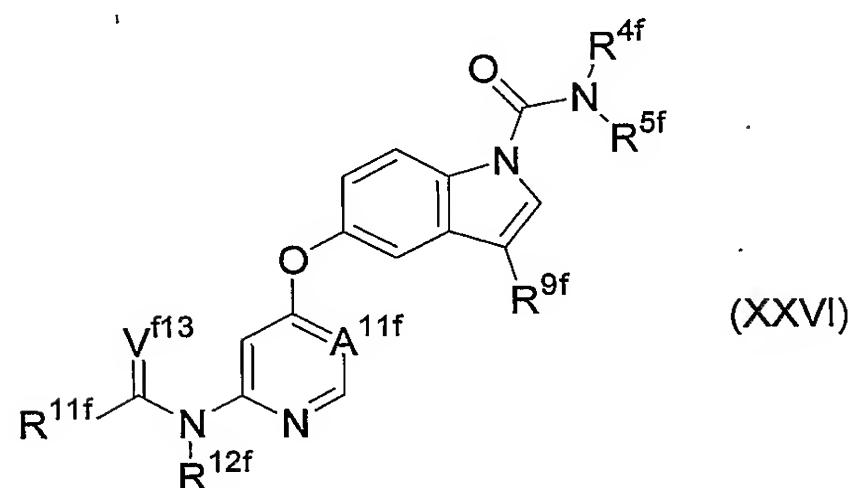
N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項6に記載の医薬組成物。

23. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項6に記載の医薬組成物。

24. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項6に記載の医薬組成物。

10 25. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式(XXVI)



[式(XXVI)中、R<sup>11f</sup>は、水素原子、置換基を有していてよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてよいモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する；

R<sup>12f</sup>は、水素原子または置換基を有していてよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

V<sup>13f</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

A<sup>11f</sup>は、置換基を有していてよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R<sup>4f</sup>は、水素原子、置換基を有していてよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を

有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

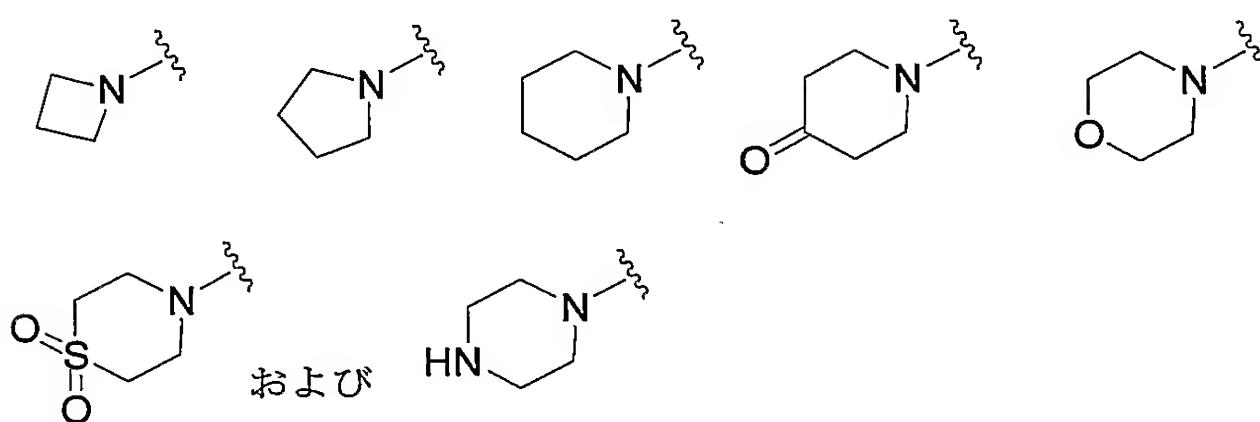
5 R<sup>5f</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基  
10 を意味する；

R<sup>9f</sup>は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項6に記載の医薬組成物。

15 26. R<sup>11f</sup>が置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基である、請求項25に記載の医薬組成物。

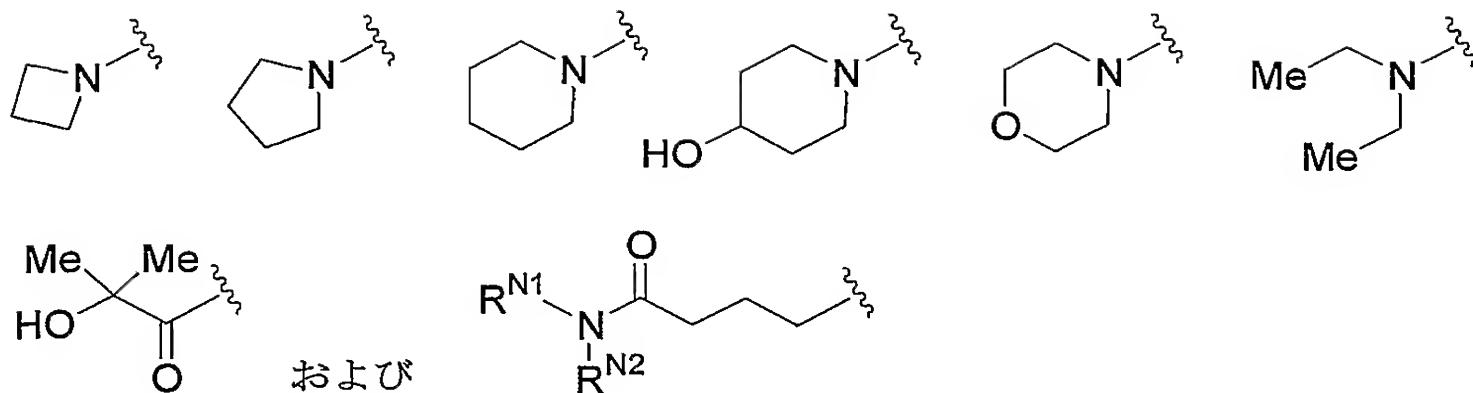
27. R<sup>11f</sup>が以下の置換基群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい式



20 で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基である、請求項25に記載の医薬組成物。

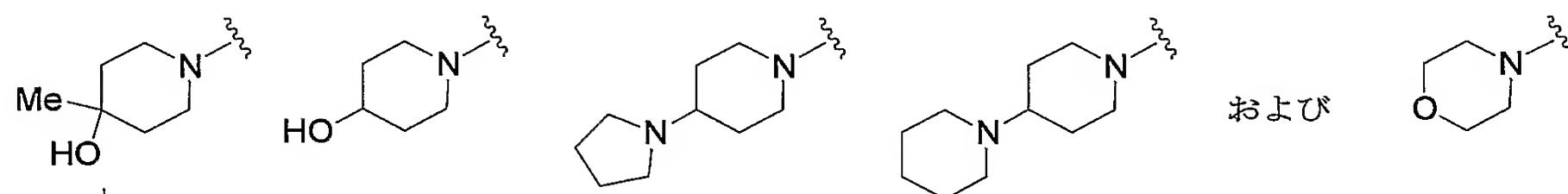
#### [置換基群]

水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、式



で表される基（式中、 $R^{N1}$  および  $R^{N2}$  はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。）

28.  $R^{11f}$  が式



5

で表される基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

29.  $R^{12f}$  が水素原子である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

30.  $V^{f13}$  が酸素原子である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

10 31.  $A^{11f}$  が炭素原子である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

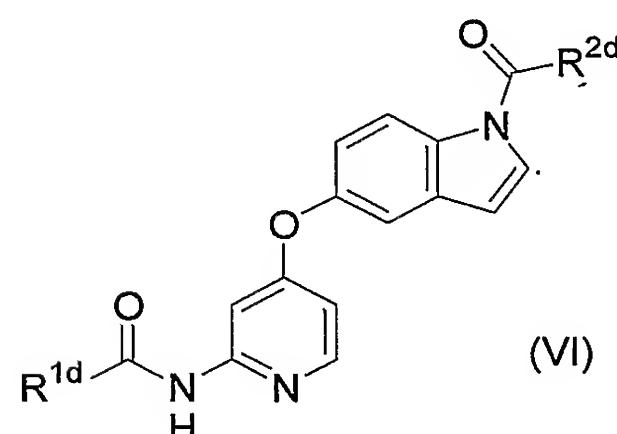
32.  $R^{4f}$  が水素原子である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

33.  $R^{5f}$  が  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{3-8}$  シクロアルキル基である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

34.  $R^{5f}$  がメチル基である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

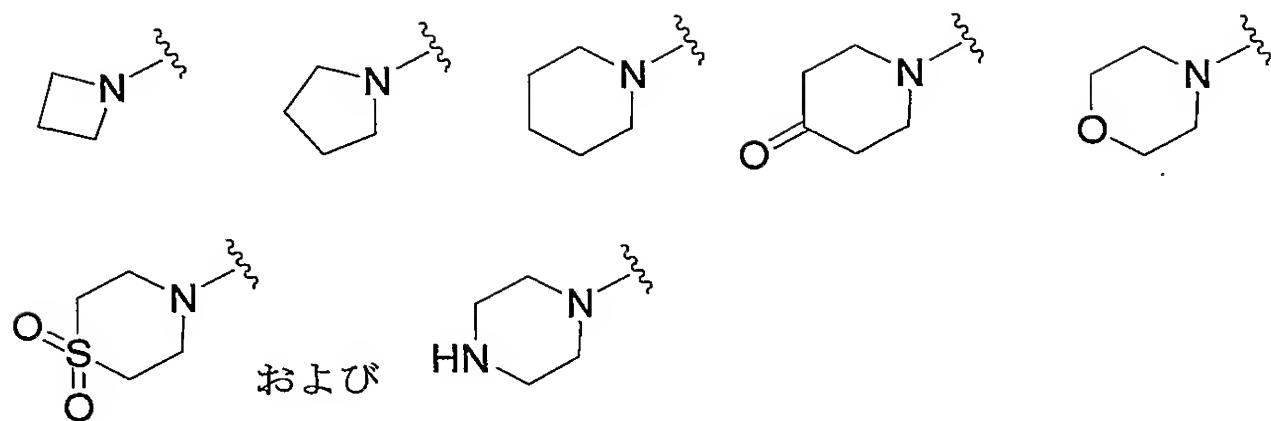
15 35.  $R^{9f}$  が水素原子である、請求項 25 に記載の医薬組成物。

36. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (VI)

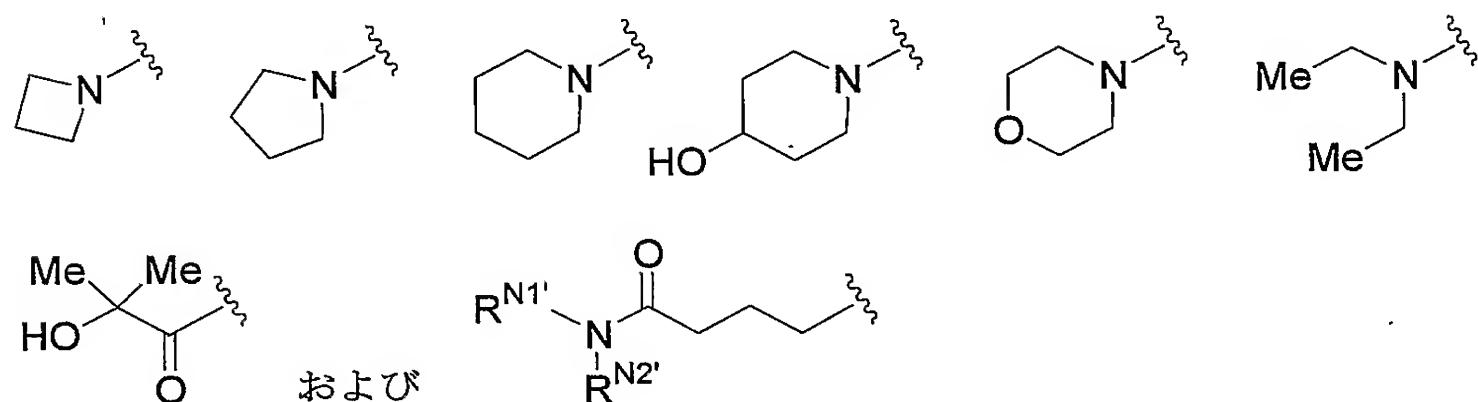


[式中、 $R^{1d}$  は、置換基群  $\alpha$  から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよ

## い 次 式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基を意味し、 $R^{2d}$  は  $-NHR^{3d}$  (式中、 $R^{3d}$  はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。) を意味する。ただし、置換基群  $\alpha$  とは、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、ならびに次式



で表される基（式中、 $R^{N1}$ および $R^{N2}$ はそれぞれ独立して水素原子またはC<sub>1</sub>–<sub>6</sub>アルキル基を意味する。）の群を意味する。】

10 で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの  
溶媒和物である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

37. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

5-((2-(((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボン酸 メチルアミド、

N1-メチル-5-(2-((4-ヒドロキシピペリジノ)カルボニル)アミノ-4-ピリジル)オキシ-1H-1-インドールカルボキサミド、

N 1-メチル-5-((2-(((4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)カルボニル)アミノ)ピリジン-4-イルオキシ)-1H-1-イ

N 1 - メチル - 5 - [2 - (((4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

および

5 N 4 - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) - 4 - モルホリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

3 8. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

10 (1) N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [(2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) エトキシ] キナゾリン - 4 - アミン、

(2) N - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 7 - [(1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ] キナゾリン - 4 - アミン、

15 (3) 3 - [(2, 4 - ジメチルピロール - 5 - イル) メチレン] - 2 - インドリノン、

(4) (Z) - 3 - (2, 4 - ジメチル - 5 - (2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロインドール - 3 - イリデンメチル) - 1 H - ピロール - 3 - イル) - プロピオニック アシッド、

20 (5) 5 - (5 - フルオロ - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロインドール - 3 - イリデンメチル) - 2, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 3 - カルボキシリック アシッド (2 - ジエチルアミノエチル) アミド、

(6) N, N - ジメチルグリシン 3 - {5, 6, 7, 13 - テトラヒドロ - 9 - [(1 - メチルエトキシ) メチル] - 5 - オキソ - 12 H - インデノ (2, 1 -

25 a) ピロロ (3, 4 - c) カルバゾール - 12 - イル} プロピルエステル、

(7) 3 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロ - ベンジルオキシ) - 5 - [3 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ブチル) - ウレイド] - イソチアゾール - 4 - カルボキシリック アシッド アミド、

- (8) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キナゾリニル) オキシ] フェニル}—N'—プロピルウレア、
- (9) 1—(4—クロロアニリノ)—4—(4—ピリジルメチル) フタラジン、
- (10) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キノリル) オキシ] フェニル}—N'—(5—メチル—3—イソキサゾリル) ウレア、
- 5 (11) 4—[(4—フルオロー—2—メチルインドール—5—イル) オキシ]—6—メトキシ—7—[3—(ピロリジン—1—イル) プロポキシ] キナゾリン、
- (12) 6—[2—(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル]—3—E—[2—(ピリジン—2—イル) エテニル] インダゾール、
- 10 (13) 5—((Z)—(5—フルオロー—2—オキソ—1, 2—ジヒドロ—3H—インドール—3—イリデン) メチル) —N—((2S)—2—ヒドロキシ—3—モルホリン—4—イルプロピル) —2, 4—ジメチル—1H—ピロール—3—カルボキサミド、
- (14) 3—((キノリン—4—イルメチル) アミノ)—N—(4—(トリフルオロメトキシ) フェニル) チオフェン—2—カルボキサミド、
- 15 (15) 6—(2, 6—ジクロロフェニル)—8—メチル—2—フェニルアミノ—8H—ピリド[2, 3—d]ピリミジン—7—オン、
- (16) 2—((1, 6—ジヒドロ—6—オキソ—ピリジン—3—イルメチル) アミノ)—N—(3—(トリフルオロメチル) フェニル)—3—ピリジン—カルボキサミド、
- 20 (17) 4—(4—(4—クロロフェニルアミノ) —フロ[2, 3—d]ピリダジン—7—イルオキシメチル) —ピリジン—2—カルボキシリック アシッド メチルアミド、
- (18) N—(3—トリフルオロメチル—4—クロロフェニル)—N'—(4—(2—メチルカルバモイルピリジン—4—イル) オキシフェニル) ウレア、
- 25 (19) 4—アミノ—5—フルオロー—3—(6—(4—メチル—ピペラジン—1—イル) —1H—ベンズイミダゾール—2—イル) —1H—キノリン—2—オン、

(20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル)-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニルエチル)アミン、

(22) 9-(1-メチルエトキシ)メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H,7H,13H-インデノ[2,1-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾール-5-オン、

(23) N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)-オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア、

(24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル)アセチル]アミノ-2-メチルチオベンゾイックアシッド、

(25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレア、

(26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシリックアシッド メチルアミド、

(27) (R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール

および

(28) (S)-((R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール)2-アミノプロパノエートからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項6に記載の医薬組成物。

3.9. VEGF receptor kinase 阻害物質が、2C3 antibody、IMC-1121b、IMC-18F1、

IMC-1C11 および IMC-2C6 からなる群から選択される少なくとも 1 つの抗体である、請求項 6 に記載の医薬組成物。

4 0. 血管新生阻害物質が、抗 VEGF 抗体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

5 4 1. 血管新生阻害物質が、FGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

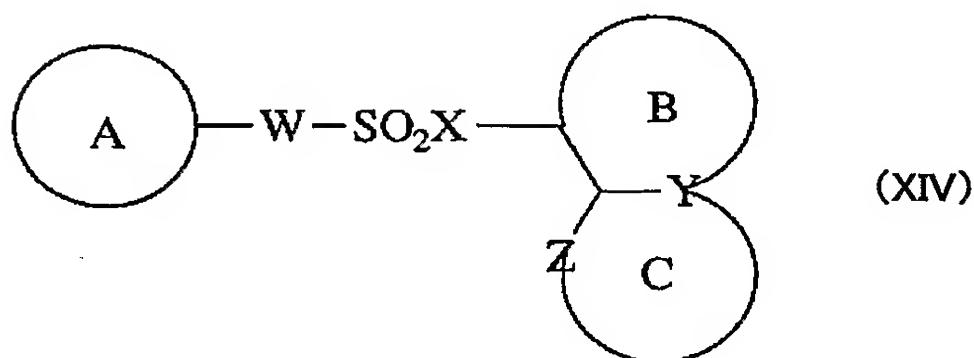
4 2. FGF receptor kinase 阻害物質が、1 - [2-アミノ-6-(3, 5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2, 3-d)ピリミジン-7-イル] - 3-tert-ブチルウレアおよび1-tert-ブチル-3-[2-(3-ジメチルアミノ)プロピルアミノ-6-(3, 5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2, 3-d)ピリミジン-7-イル] ウレアからなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

10 4 3. 血管新生阻害物質が、抗 FGF 抗体である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

4 4. スルホンアミド含有化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質とを組み合わせてなる医薬組成物であって、

前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式 (XIV)



20

[式中、

A 環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

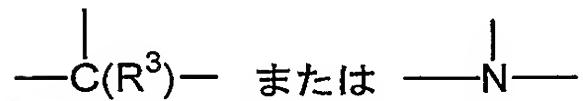
B 環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を 1 個含む不飽和 6 員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

Wは、単結合または $-CH=CH-$ を、

Xは $-N(R^1)$ —または酸素原子を、

5 Yは



を、

Zは $-N(R^2)$ —を意味し、

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、  
10 意味する。】

で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

- 15 (1 0) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キノリル) オキシ]フェニル}—N'—(5—メチル—3—イソキサゾリル) ウレア、  
 (1 1) 4—[(4—フルオロー—2—メチルインドール—5—イル) オキシ]—6—メトキシ—7—[3—(ピロリジン—1—イル) プロポキシ] キナゾリン、  
 (1 2) 6—[2—(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル]—3—E—  
 20 [2—(ピリジン—2—イル) エテニル] インダゾール、  
 (1 3) 5—((Z)—(5—フルオロー—2—オキソ—1, 2—ジヒドロ—3H—インドール—3—イリデン) メチル)—N—((2S)—2—ヒドロキシ—3—モルホリン—4—イルプロピル)—2, 4—ジメチル—1H—ピロール—3—カルボキサミド、  
 (1 4) 3—((キノリン—4—イルメチル) アミノ)—N—(4—(トリフルオロメトキシ) フェニル) チオフェン—2—カルボキサミド、  
 (1 5) 6—(2, 6—ジクロロフェニル)—8—メチル—2—フェニルアミノ

-8H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン、

(16) 2-((1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリジン-3-イルメチル) アミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-ピリジンカルボキサミド、

5 (17) 4-(4-(4-クロロフェニルアミノ)-フロ[2, 3-d]ピリダジン-7-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボキシリック アシッドメチルアミド、

(18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、

10 (19) 4-アミノ-5-フルオロー-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、

(20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル)-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

15 (21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニルエチル) アミン、

(22) 9-(1-メチルエトキシ) メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H, 7H, 13H-インデノ[2, 1-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5-オン、

(23) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) -オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、

20 (24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル) アセチル] アミノ-2-メチルチオベンゾイック アシッド、

(25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル) フェニル]-N'-(2-フルオロー-5-メチルフェニル) ウレア、

(26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)

ーチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ] -ベンゾ [b] チオフェン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

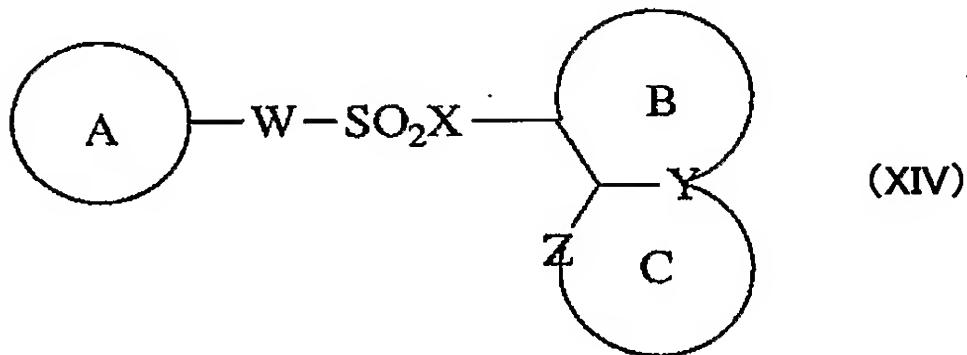
(27) (R) -1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール  
5 および

(28) (S)-((R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール) 2-アミノプロパノエート  
10 からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

45. スルホンアミド含有化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質とを組み合わせてなる医薬組成物であって、

前記スルホンアミド含有化合物が、

15 一般式 (XIV)



[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ

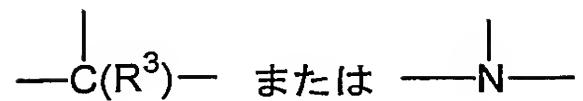
20 原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

Wは、単結合または-CH=CH-を、

Xは-N(R<sup>1</sup>)-または酸素原子を、

Yは



を、

Zは—N (R<sup>2</sup>) —を意味し、

5 ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、  
意味する。]

で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であって、

10 前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

4 — (3—クロロ—4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7 —メトキシ—6 —キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

4 6. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4 — (3—クロロ—4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7 —メトキシ—6 —キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

4 7. スルホンアミド含有化合物が、N — (3 —シアノ—4 —メチル—1 H —イソドール—7 —イル) —3 —シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 4 4 ~ 4 6 の  
20 いずれか一項に記載の医薬組成物。

4 8. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 1、5、4 4 および 4 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

4 9. 医薬組成物が、血管新生阻害用医薬組成物である、請求項 1、5、4 4 および 4 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

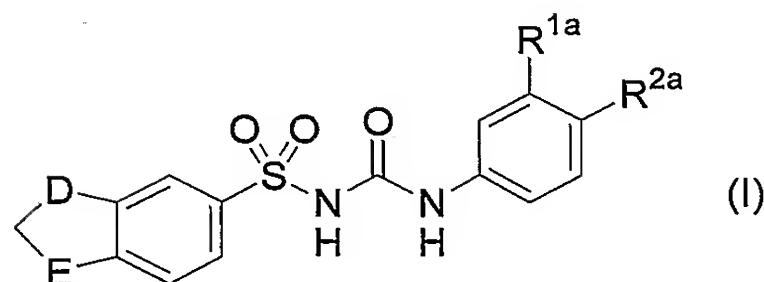
25 5 0. (a) スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも 1 つと、

(b) スルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物と、

を含有するキットであって、

前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式(I)



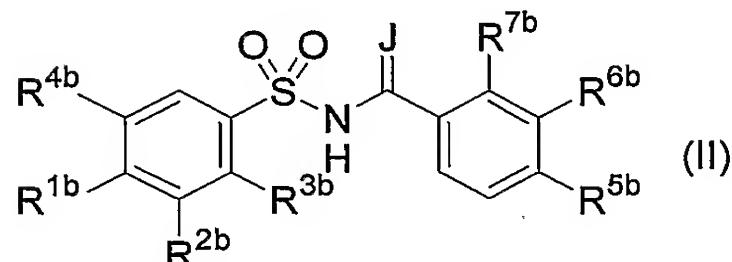
5

[式中、Eは、-O-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-を、Dは、-CH<sub>2</sub>-または-O-を、R<sup>1a</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を、R<sup>2a</sup>は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

10

で表わされる化合物、

一般式 (II)



15

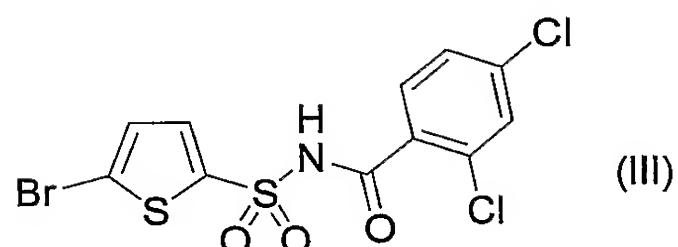
[式中、Jは、-O-または-NH-を、R<sup>1b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R<sup>2b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R<sup>3b</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を、R<sup>4b</sup>は、水素原

20

子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>3b</sup>およびR<sup>4b</sup>の少なくとも一つは、水素原子である）を、R<sup>5b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはニトロ基を、R<sup>6b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>6b</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基のとき、R<sup>5b</sup>は水素原子であり、R<sup>7b</sup>はハロゲン原子である）を、R<sup>7b</sup>は、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>5b</sup>またはR<sup>7b</sup>のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、あるいはR<sup>7b</sup>が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合には、R<sup>5b</sup>またはR<sup>6b</sup>のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。】

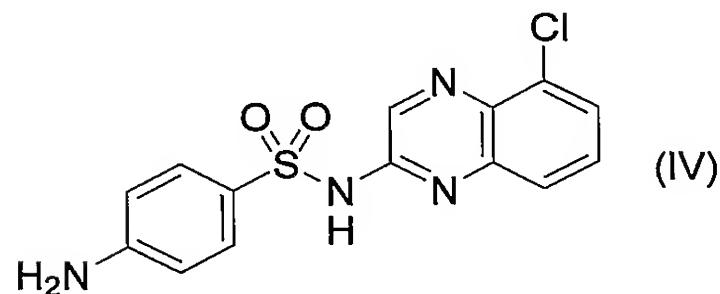
で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



で表わされる化合物からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

5.1. スルホンアミド含有化合物が、

N-[[[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド、

N-[[[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒド

ロベンゾフランー 5-スルホンアミド、

N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-4-クロロフェニルスルホンアミド、  
N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンア  
ミド

5 および

2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン

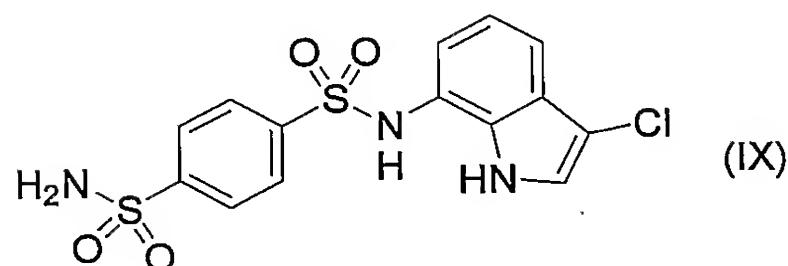
からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項50記載のキット。

52. スルホンアミド含有化合物が、N-[[(3,4-ジクロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドおよびN-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項50記載のキット。

53. スルホンアミド含有化合物が、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項50記載のキット。

54. (a) スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) スルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物と、  
を含有するキットであって、  
前記スルホンアミド含有化合物が、  
式(IX)

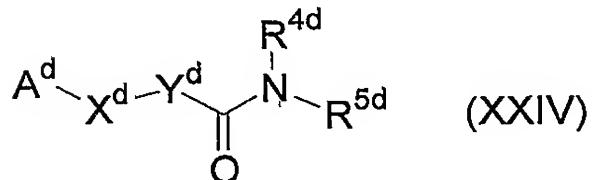


25 で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら

の溶媒和物である、前記キット。

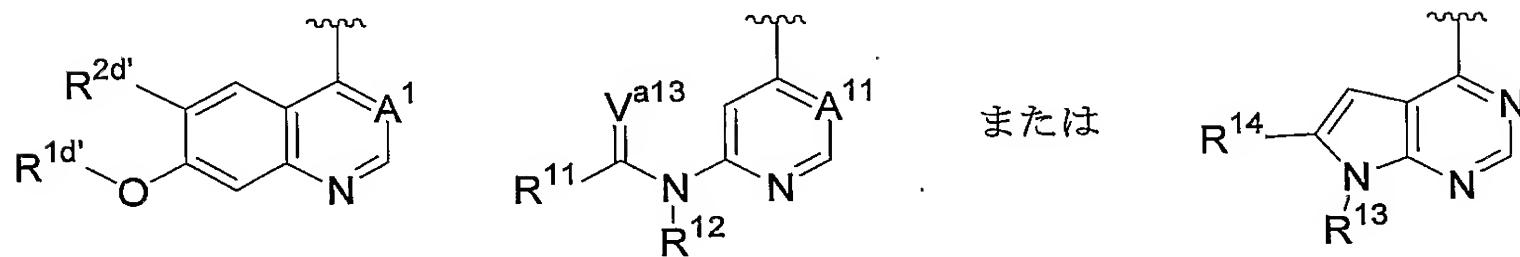
5 5. 血管新生阻害物質が、VEGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 5  
0～5 4 のいずれか一項に記載のキット。

5 6. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXIV)

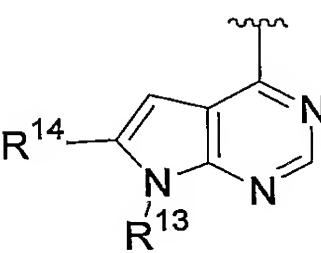


5

[式 (XXIV) 中、 $A^d$  は、式



または



(式中、 $R^{1d'}$  は、式— $V^1-V^2-V^3$  (式中、 $V^1$  は置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $V^2$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式— $C\equiv N R^{6d}$ —で表される基、式— $S\equiv O_2 N R^{6d}$ —で表される基、式— $N R^{6d} S\equiv O_2$ —で表される基、式— $N R^{6d} C\equiv O$ —で表される基または式— $N R^{6d}$ —で表される基を意味する (式中、 $R^{6d}$  は、水素原子、置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $V^3$  は、水素原子、置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する;

$R^{2d'}$  は、シアノ基、置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式— $C\equiv N V^{a11} V^{a12}$ —で表される基 (式中、 $V^{a11}$  は、水素原子、置換基を有していてよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していても

25

よい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{a12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

$A^1$ は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

$R^{11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する；

$R^{12}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

$V^{a13}$ は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

$A^{11}$ は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

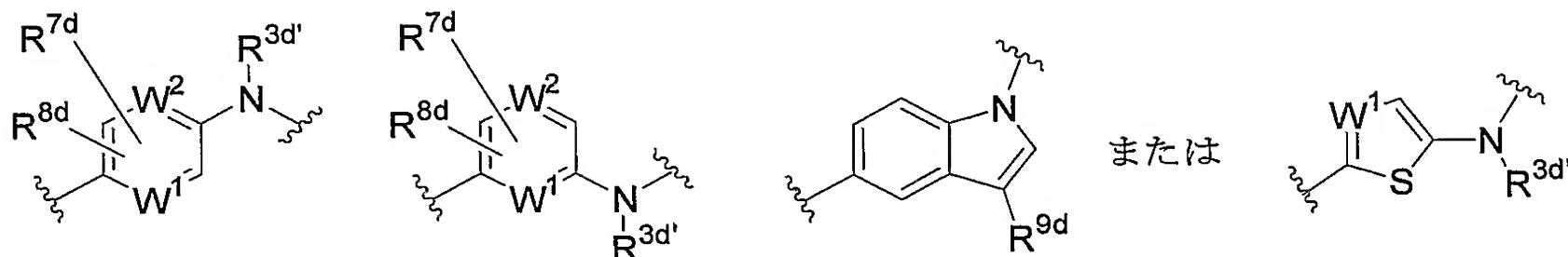
$R^{13}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する；

$R^{14}$ は、式— $V^{a14}$ — $V^{a15}$ （式中、 $V^{a14}$ は、単結合またはカルボニル基を意味する； $V^{a15}$ は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していても

よい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する。)で表される基を意味する；

$X^d$ は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

$Y^d$ は、式



(式中、 $R^{3d'}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

$R^{7d}$ および $R^{8d}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式- $\text{CONV}^{d1}V^{d2}$  (式中、 $V^{d1}$ および $V^{d2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

$R^{9d}$ は、水素原子、ハロゲン原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

$W^1$ および $W^2$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

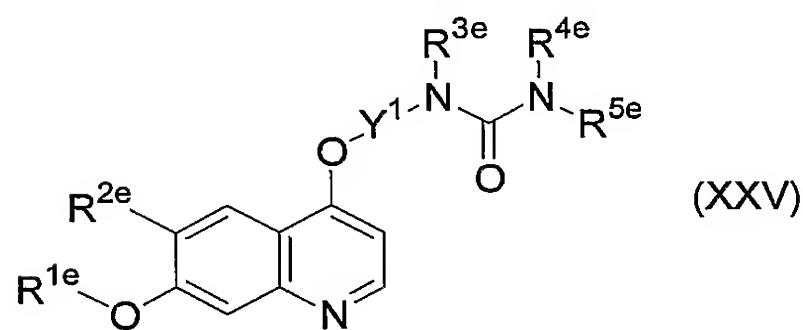
$R^{4d}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アル

キニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項55に記載のキット。

### 5.7. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式(XXV)



[式(XXV)中、R<sup>1e</sup>は、式-V<sup>1e</sup>-V<sup>2e</sup>-V<sup>3e</sup>（式中、V<sup>1e</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2e</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6e</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6e</sup>-で表される基、式-NR<sup>6e</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6e</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6e</sup>-で表される基を意味する（式中、R<sup>6e</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。）；V<sup>3e</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

する。) で表される基を意味する；

R<sup>2e</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-COJV<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup>で表される基(式中、V<sup>e11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>e12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup>は、式



または

(式中、R<sup>7e</sup>およびR<sup>8e</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-COJV<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup> (式中、V<sup>e11</sup>およびV<sup>e12</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

$W^{1e}$  および  $W^{2e}$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

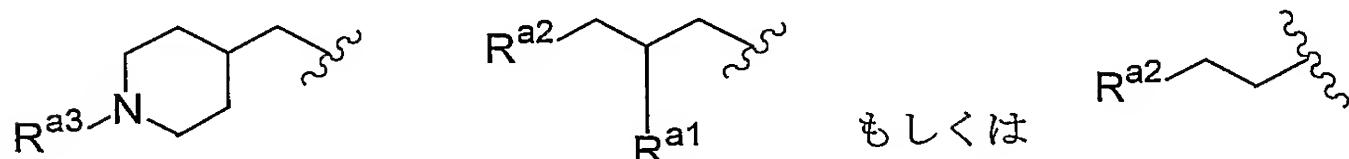
5  $R^{3e}$  および  $R^{4e}$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する；

10  $R^{5e}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

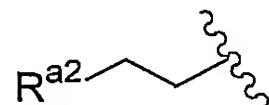
15 で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 5 5 に記載のキット。

20 5 8.  $R^{1e}$  が  $C_{1-6}$  アルキル基（ただし、 $R^{1e}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、アミノ基、モノー $C_{1-6}$  アルキルアミノ基およびジー $C_{1-6}$  アルキルアミノ基からなる群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい）である、請求項 5 7 に記載のキット。

5 9.  $R^{1e}$  がメチル基または式



もしくは



25 (式中、 $R^{a3}$  はメチル基を意味する； $R^{a1}$  は水素原子または水酸基を意味する； $R^{a2}$  は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) で表される基である、請求項 5 7 に記載のキット。

6 0.  $R^{1e}$  がメチル基または 2-メトキシエチル基である、請求項 5 7 に記載の

キット。

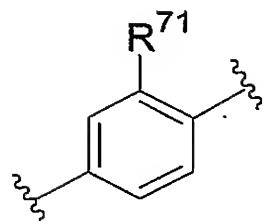
6 1.  $R^{2e}$  がシアノ基または式—CONV<sup>e 1 1</sup>V<sup>e 1 2</sup>で表される基（式中、V<sup>e 1</sup>  
<sup>1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有して  
<sup>5</sup>いてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル  
<sup>10</sup>基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していて  
<sup>15</sup>もよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリー  
<sup>20</sup>ル基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味  
<sup>25</sup>する；V<sup>e 1 2</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置  
<sup>30</sup>換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>  
<sup>35</sup>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を  
<sup>40</sup>有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘ  
<sup>45</sup>テロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、  
<sup>50</sup>水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有して  
<sup>55</sup>いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。）である、請求項5 7に記載  
<sup>60</sup>のキット。

6 2.  $R^{2e}$  がシアノ基または式—CONHV<sup>e 1 6</sup>で表される基（式中、V<sup>e 1 6</sup>は、  
<sup>10</sup>水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基ま  
<sup>15</sup>たはC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。ただし、V<sup>e 1 6</sup>は、ハロゲン原子、  
<sup>20</sup>シアノ基、水酸基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選ばれる1以上の  
<sup>25</sup>置換基を有していてもよい。）である、請求項5 7に記載のキット。

6 3.  $R^{2e}$  が式—CONHV<sup>e 1 7</sup>で表される基（式中、V<sup>e 1 7</sup>は、水素原子、C<sub>1</sub>  
<sup>10</sup>～6アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を意味する。）である、請求項5 7に記  
<sup>15</sup>載のキット。

6 4.  $R^{2e}$  が式—CONHV<sup>e 1 8</sup>で表される基（式中、V<sup>e 1 8</sup>は、水素原子、メ  
<sup>20</sup>チル基またはメトキシ基を意味する。）である、請求項5 7に記載のキット。

6 5. Y<sup>1</sup>が式



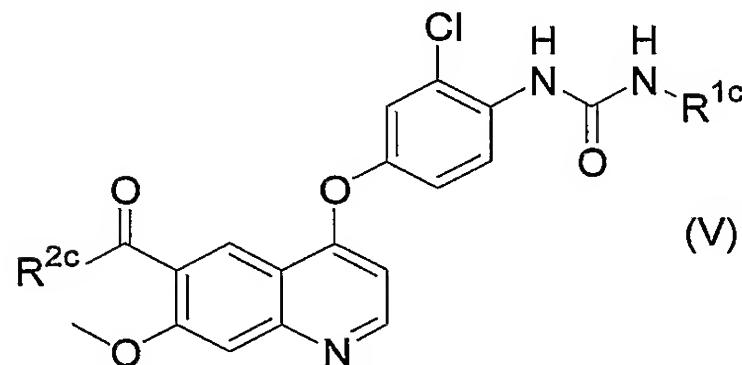
(式中、R<sup>71</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項57に記載のキット。

66. R<sup>3e</sup>およびR<sup>4e</sup>が水素原子である、請求項57に記載のキット。

5 67. R<sup>5e</sup>が水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>6-10</sub>アリール基(ただし、R<sup>5e</sup>は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい)である、請求項57に記載のキット。

68. R<sup>5e</sup>がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項57に記載のキット。

69. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式(V)



[式中、R<sup>1c</sup>は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、R<sup>2c</sup>は-NH<sub>2</sub>または-NHOCH<sub>3</sub>を意味する。]

15 で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項55に記載のキット。

70. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

20 N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒ

ドロキシプロピル) オキシ) —4—キノリル) オキシ) フェニル) —N'—  
(4—フルオロフェニル) ウレア、  
N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロ  
リジノ) プロピル) オキシ) —4—キノリル) オキシ) フェニル) —N'—  
5 (4—フルオロフェニル) ウレア、  
4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) —7—(2—メトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
10 N 6—シクロプロピル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)  
カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキ  
サミド、  
N 6—(2—メトキシエチル) —4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピル  
アミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリン  
15 カルボキサミド、  
N 6—(2—フルオロエチル) —4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピル  
アミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリン  
カルボキサミド、  
N 6—メトキシ—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボ  
20 ニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニ  
ル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
N 6—エチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニ  
ル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
25 4—(3—フルオロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) —7—(2—メトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) —7—(2—ヒドロキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロー-4-((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(c i s-2-フルオローシクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキ

シ) —7—(2—(4—モルフォリノ)エトキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

4—(3—クロロ—4—(2—フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

5 N 6—((2 R) テトラヒドロー—2—フラニルメチル)—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

4—(3—フルオロ—4—(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

10 4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2 R) —2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロポキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2 R) —3—ジエチルアミノ—2—ヒドロキシプロポキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2 R) —3—ジエチルアミノ—2—ヒドロキシプロポキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2 R) —2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロポキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2 R) —2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロポキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

25 N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((1—メチル—4—ピペリジル)メトキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ)カルボニル)アミ

ノ) フェノキシ) -7- ((1-メチル-4-ピペリジル) メトキシ) -6

-キノリンカルボキサミド、

N- (4- (6-シアノ-7- (2-メトキシエトキシ) -4-キノリル) オ  
キシ-2-フルオロフェニル) -N' -シクロプロピルウレア、

5 N- (4- (6-シアノ-7- (3- (4-モルホリノ) プロポキシ) -4-  
キノリル) オキシフェニル) -N' - (3- (メチルスルホニル) フェニル)  
ウレア、

4- (4- ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) -7-  
メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

10 4- (3-フルオロ-4- ((2-フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノ  
フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6- (2-エトキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((メチルアミノ)  
カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキ  
サミド、

15 4- (4- (3-エチルウレイド) -3-フルオロフェノキシ) -7-メト  
キシキノリン-6-カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル) ア  
ミド

および

20 N- (4- (6- (2-シアノエチル) カルバモイル-7-メトキシ-4-キ  
ノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' -シクロプロピルウレア  
からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に  
許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項55に記載のキット。

7 1. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

25 4- (3-クロロ-4- (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-  
メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メトキシ-4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボ

ニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
4－(3－クロロ－4－(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7  
－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド

および

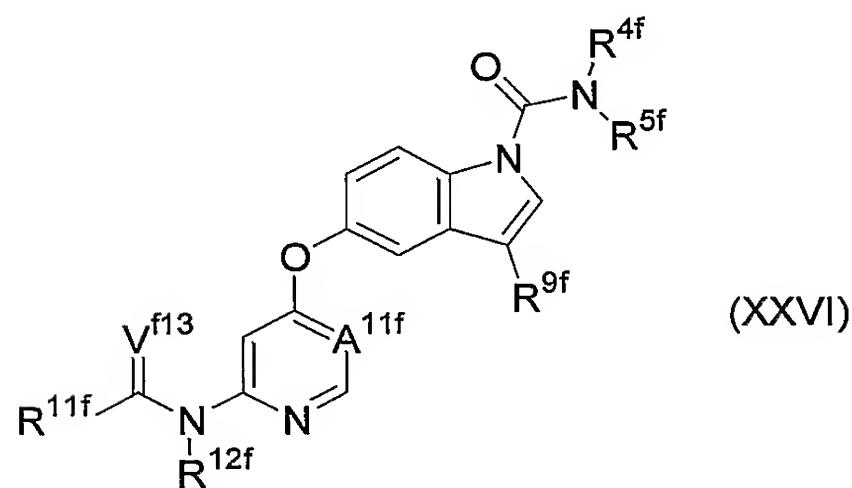
5 N 6－メトキシ－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)ア  
ミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項55に記載のキット。

7 2. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4－(3－クロロ－4－(シクロプロ  
10 ピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカル  
ボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物  
である、請求項55に記載のキット。

7 3. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4－(3－クロロ－4－(シクロプロ  
15 ピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカル  
ボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項55に記載のキット。

7 4. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXVI)



[式 (XXVI) 中、R<sup>11f</sup> は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基

を意味する；

$R^{12f}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

$V^{f13}$ は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

5  $A^{11f}$ は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

$R^{4f}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

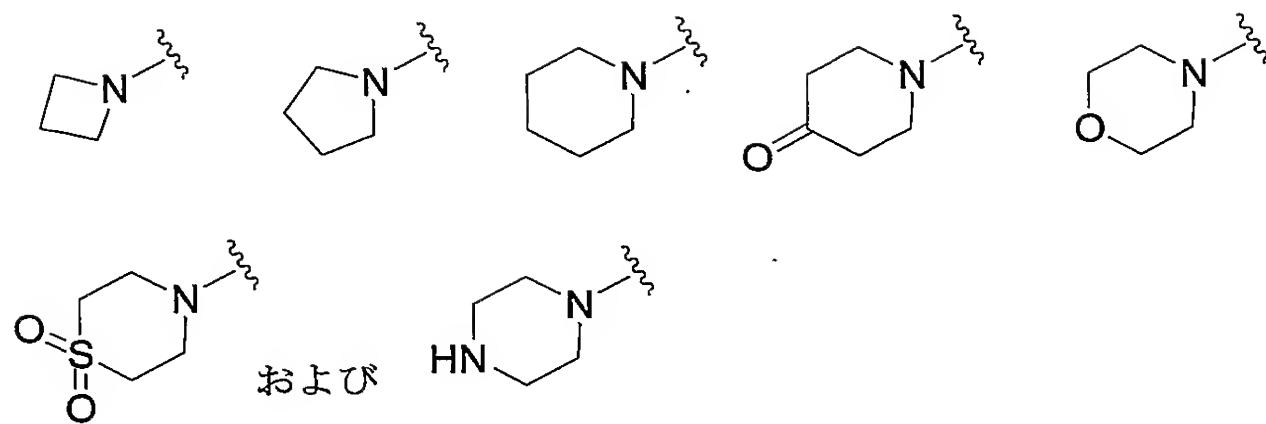
10  $R^{5f}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；

$R^{9f}$ は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する】

20 で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項55に記載のキット。

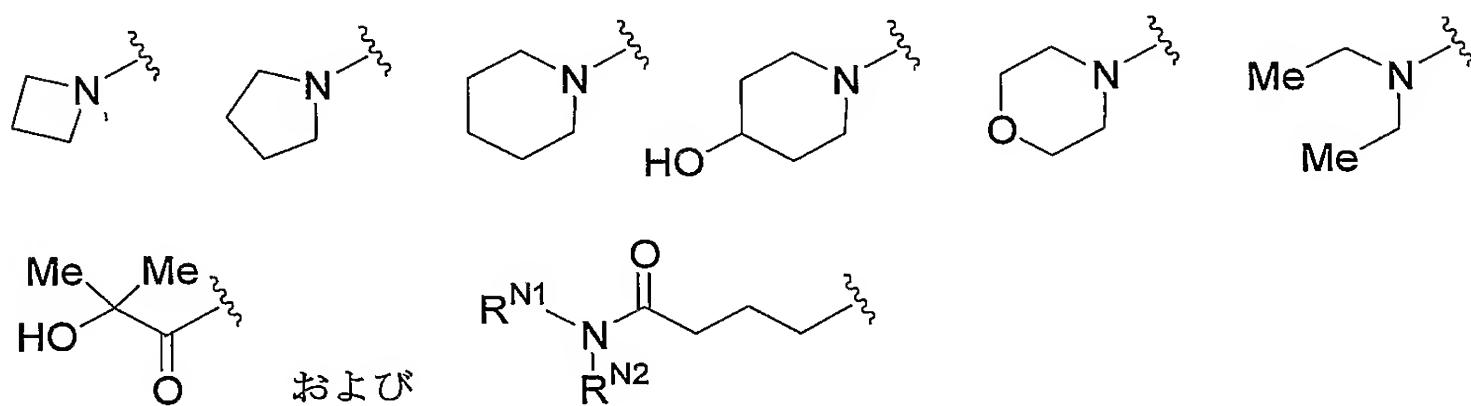
75.  $R^{11f}$ が置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基である、請求項74に記載のキット。

76.  $R^{11f}$ が以下の置換基群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい式

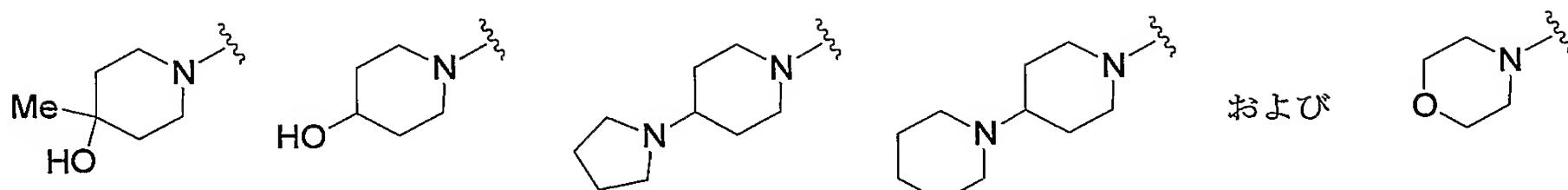


## [置換基群]

5 水酸基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、式



77.  $R^{11f}$ が式



10

で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基である、請求項7-4に記載のキット。

78.  $R^{12f}$ が水素原子である、請求項7-4に記載のキット。

79.  $V^{f13}$ が酸素原子である、請求項7-4に記載のキット。

15 80.  $A^{11f}$ が炭素原子である、請求項7-4に記載のキット。

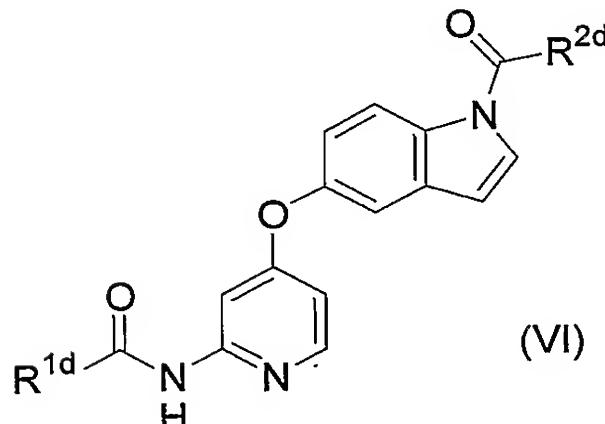
81.  $R^{4f}$ が水素原子である、請求項7-4に記載のキット。

82.  $R^{5f}$ が $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基である、請求項7-4に記載のキット。

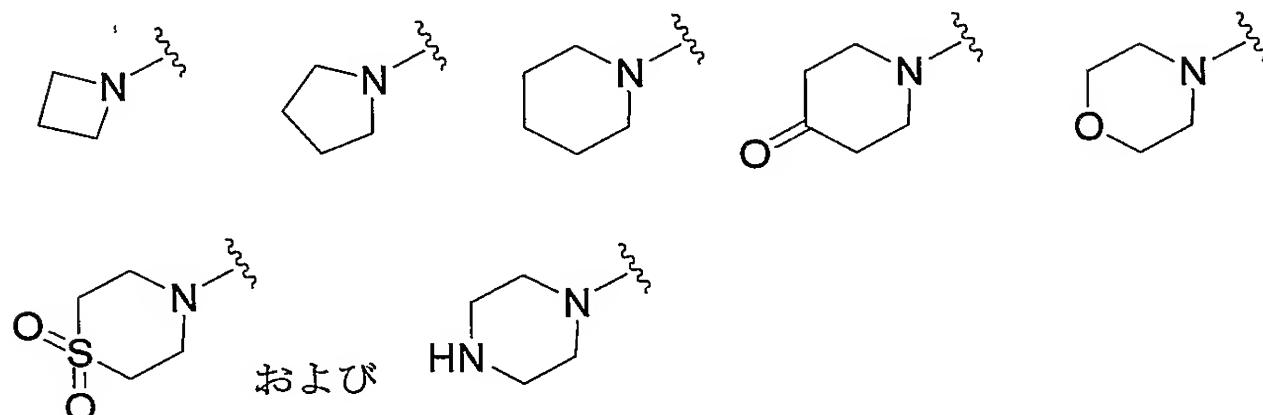
83.  $R^{5f}$  がメチル基である、請求項 74 に記載のキット。

84.  $R^{9f}$  が水素原子である、請求項 74 に記載のキット。

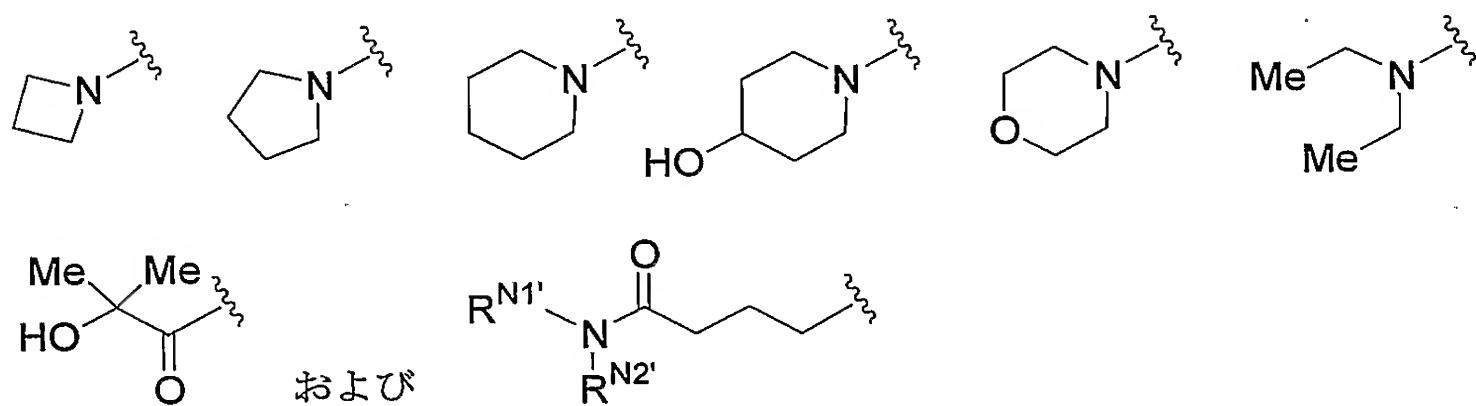
85. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (VI)



5 [式中、 $R^{1d}$  は、置換基群  $\alpha$  から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい次式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基を意味し、 $R^{2d}$  は  $-NHR^{3d}$  (式中、 $R^{3d}$  はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。) を意味する。ただし、置換基群  $\alpha$  とは、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、ならびに次式



で表される基 (式中、 $R^{N1'}$  および  $R^{N2'}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) の群を意味する。]

15 で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 55 に記載のキット。

8 6. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

5 – (2 – (((4 – ヒドロキシ – 4 – メチルピペリジン – 1 – イル) カルボニル) アミノ) ピリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – インドール – 1 – カルボン酸 メチルアミド、

5 N 1 – メチル – 5 – (2 – ((4 – ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ – 4 – ピリジル) オキシ – 1 H – 1 – インドールカルボキサミド、

N 1 – メチル – 5 – (2 – (((4 – (ピロリジン – 1 – イル) ピペリジン – 1 – イル) カルボニル) アミノ) ピリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – 1 – インドールカルボキサミド、

10 N 1 – メチル – 5 – (2 – (((4 – (ピペリジン – 1 – イル) ピペリジン – 1 – イル) カルボニル) アミノ) ピリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – 1 – インドールカルボキサミド

および

15 N 4 – (4 – (1 – (メチルアミノ) カルボニル – 1 H – 5 – インドリル) オキシ – 2 – ピリジル) – 4 – モルホリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 5 5 に記載のキット。

8 7. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

(1) N – (4 – ブロモ – 2 – フルオロフェニル) – 6 – メトキシ – 7 – [(2 – (1 H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 1 – イル) エトキシ] キナゾリン – 4 – アミン、

(2) N – (4 – ブロモ – 2 – フルオロフェニル) – 6 – メトキシ – 7 – [(1 – メチルピペリジン – 4 – イル) メトキシ] キナゾリン – 4 – アミン、

(3) 3 – [(2, 4 – ジメチルピロール – 5 – イル) メチレン] – 2 – インドリノン、

(4) (Z) – 3 – (2, 4 – ジメチル – 5 – (2 – オキソ – 1, 2 – ジヒドロインドール – 3 – イリデンメチル) – 1 H – ピロール – 3 – イル) – プロピオニック アシッド、

- (5) 5-(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリックアシッド (2-ジエチルアミノエチル) アミド、
- (6) N, N-ジメチルグリシン 3-{5, 6, 7, 13-テトラヒドロ-9-[(1-メチルエトキシ) メチル]-5-オキソ-12H-インデノ(2, 1-a) ピロロ(3, 4-c) カルバゾール-12-イル} プロピルエステル、
- (7) 3-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-5-[3-(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-ウレイド]-イソチアゾール-4-カルボキシリックアシッド アミド、
- (8) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N'-プロピルウレア、
- (9) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル) フタラジン、
- (10) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア、
- (11) 4-[(4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン、
- (12) 6-[2-(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル]-3-E-[2-(ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール、
- (13) 5-((Z)-{(5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル}-N-((2S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルプロピル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、
- (14) 3-((キノリン-4-イルメチル) アミノ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、
- (15) 6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-フェニルアミノ-8H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン、
- (16) 2-((1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリジン-3-イルメチル) アミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-ピリジン-カル

ボキサミド、

(17) 4-(4-(4-クロロフェニルアミノ)-フロ[2, 3-d]ピリダジン-7-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボキシリック・アシッドメチルアミド、

5 (18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル)オキシフェニル)ウレア、

(19) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、

10 (20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル)-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

(21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニルエチル)アミン、

(22) 9-(1-メチルエトキシ)メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H, 7H, 13H-インデノ[2, 1-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5-オン、

(23) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア、

(24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル)アセチル]アミノ-2-メチルチオベンゾイック・アシッド、

(25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレア、

25 (26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシリック・アシッド・メチルアミド、

(27) (R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5

ーイルオキシ) - 5 - メチルピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン -  
6 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール

および

(28) (S) - ((R) - 1 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インド  
5 ル - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール) 2 - アミノプロパノエート  
からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に  
許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 55 に記載のキット。

88. VEGF receptor kinase 阻害物質が、2C3 antibody、IMC-1121b、IMC-18F1、  
10 IMC-1C11 および IMC-2C6 からなる群から選択される少なくとも 1 つの抗体  
である、請求項 55 に記載のキット。

89. 血管新生阻害物質が、抗 VEGF 抗体である、請求項 50 ~ 54 のいずれか  
一項に記載のキット。

90. 血管新生阻害物質が、FGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 50  
15 ~ 54 のいずれか一項に記載のキット。

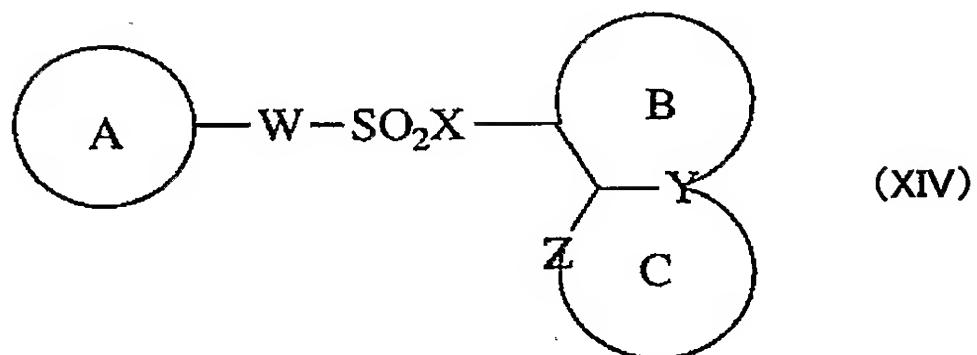
91. FGF receptor kinase 阻害物質が、1 - [2 - アミノ - 6 - (3, 5 - ジ  
メトキシフェニル) - ピリド (2, 3 - d) ピリミジン - 7 - イル] - 3 - tert  
- ブチルウレアおよび 1 - tert - ブチル - 3 - [2 - (3 - ジメチルアミノ)  
ブロピルアミノ - 6 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - ピリド (2, 3 - d)  
20 ピリミジン - 7 - イル] ウレアからなる群から選択される少なくとも 1 つの化  
合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、  
請求項 90 に記載のキット。

92. 血管新生阻害物質が、抗 FGF 抗体である、請求項 50 ~ 54 のいずれか  
一項に記載のキット。

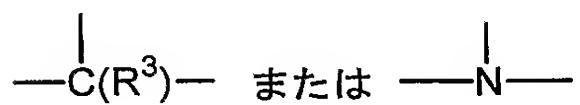
25 93. (a) スルホンアミド含有化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質とを併  
用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群か  
ら選択される少なくとも 1 つと、

(b) スルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物と、

を含有するキットであって、  
前記スルホンアミド含有化合物が、  
一般式 (XIV)



5 [式中、  
A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、  
B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ  
原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、  
C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテ  
10 ロ環を、  
Wは、単結合または $-CH=CH-$ を、  
Xは $-N(R^1)$ または酸素原子を、  
Yは



15 を、  
Zは $-N(R^2)$ を意味し、  
ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ独立して同一または異なって水素原  
子または低級アルキル基を、  
意味する。]

20 で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、  
(10) N-{2-クロロ-4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]}

- フェニル} -N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル) ウレア、  
 (11) 4-[ (4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イル) オキシ] -6  
     -メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン、  
 (12) 6-[2-(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル] -3-E-  
     [2-(ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール、  
 (13) 5-((Z)- (5-フルオロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-  
     インドール-3-イリデン) メチル) -N- ((2S)-2-ヒドロキシ-3-  
     モルホリン-4-イルプロピル) -2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-  
     カルボキサミド、  
 (14) 3-((キノリン-4-イルメチル) アミノ) -N- (4-(トリフルオ-  
     ロメトキシ) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、  
 (15) 6-(2, 6-ジクロロフェニル) -8-メチル-2-フェニルアミノ  
     -8H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン、  
 (16) 2-((1, 6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリジン-3-イルメチル) ア  
     ミノ) -N- (3-(トリフルオロメチル) フェニル) -3-ピリジン-カル  
     ボキサミド、  
 (17) 4-(4-(4-クロロフェニルアミノ) -フロ[2, 3-d]ピリダ  
     ジン-7-イルオキシメチル) -ピリジン-2-カルボキシリック アシッド  
     メチルアミド、  
 (18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル) -N'-(4-(2-  
     -メチルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、  
 (19) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-  
     -イル) -1H-ベンズイミダゾール-2-イル) -1H-キノリン-2-オ  
     ン、  
 (20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル) -フェニル) -2-(4-  
     - (2-モルホリン-4-イル-エチル) -フェニルアミノ) -ピリミジン-  
     5-カルボニトリル、  
 (21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]

—7H—ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]—((R)-1-フェニルエチル)アミン、

(22) 9-(1-メチルエトキシ)メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H, 7H, 13H-インデノ[2, 1-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5-オン、

(23) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)-オキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア、

(24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル)アセチル]アミノ-2-メチルチオベンゾイックアシッド、

10 (25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレア、

(26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシリックアシッド メチルアミド、

15 (27) (R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール

および

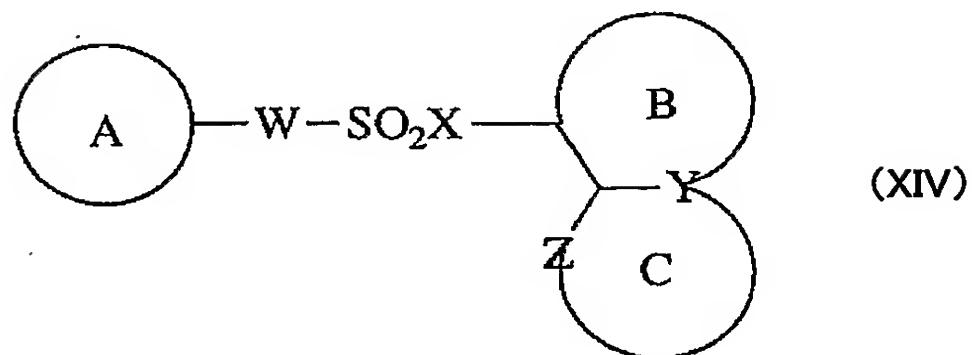
(28) (S)-((R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール)2-アミノプロパノエートからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

94. (a) スルホンアミド含有化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも1つと、

(b) スルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物と、  
を含有するキットであつて、

前記スルホンアミド含有化合物が、

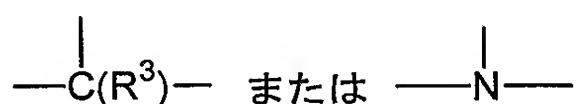
一般式 (XIV)



[式中、

- 5 A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、  
B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ  
原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、  
C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテ  
ロ環を、

10 Wは、単結合または $\text{--CH}=\text{CH--}$ を、  
Xは $\text{--N}(\text{R}^1)$ または酸素原子を、  
Yは



を、

15 Zは $\text{--N}(\text{R}^2)$ を意味し、  
ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、それぞれ独立して同一または異なって水素原  
子または低級アルキル基を、  
意味する。]

で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノ  
キシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に

許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

9 5. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項9 4に記載のキット。

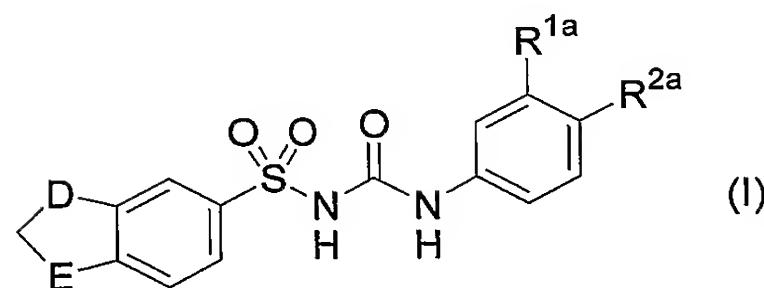
5 9 6. スルホンアミド含有化合物が、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-イソドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項9 3~9 5のいずれか一項に記載のキット。

9 7. 癌治療用キットである、請求項5 0、5 4、9 3および9 4のいずれか一項に記載のキット。

9 8. 血管新生阻害用キットである、請求項5 0、5 4、9 3および9 4のいずれか一項に記載のキット。

9 9. スルホンアミド含有化合物を含んでなる製剤と、血管新生阻害物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキットであつて、  
前記スルホンアミド含有化合物が、

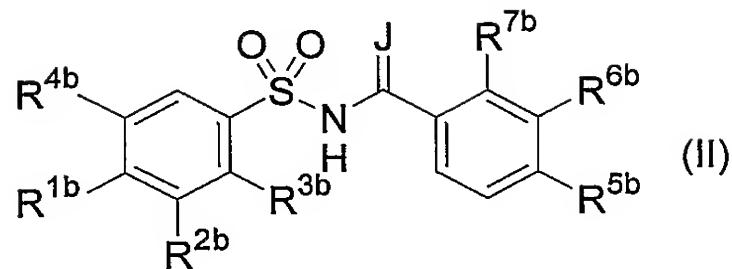
一般式(I)



[式中、Eは、-O-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-を、Dは、-CH<sub>2</sub>-または-O-を、R<sup>1a</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を、R<sup>2a</sup>は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

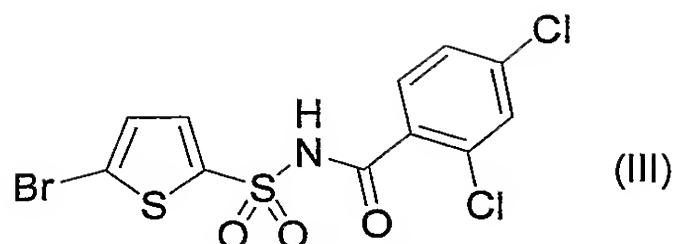
一般式 (II)



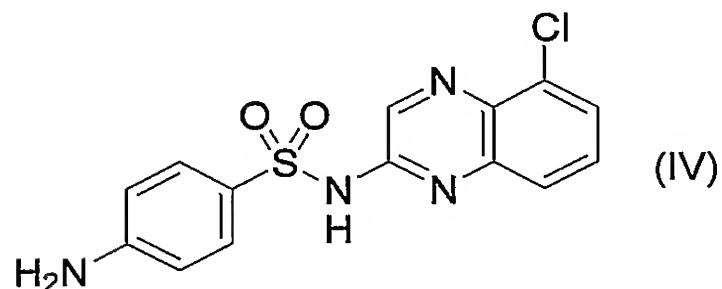
[式中、Jは、-O-または-NH-を、R<sup>1b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R<sup>2b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R<sup>3b</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を、R<sup>4b</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>3b</sup>およびR<sup>4b</sup>の少なくとも一つは、水素原子である）を、R<sup>5b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはニトロ基を、R<sup>6b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>6b</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基のとき、R<sup>5b</sup>は水素原子であり、R<sup>7b</sup>はハロゲン原子である）を、R<sup>7b</sup>は、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>5b</sup>またはR<sup>7b</sup>のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、あるいはR<sup>7b</sup>が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合には、R<sup>5b</sup>またはR<sup>6b</sup>のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および  
式 (IV)



5 で表わされる化合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

100. スルホンアミド含有化合物が、

N— [[(4—クロロフェニル) アミノ] カルボニル] —2, 3—ジヒドロ—1

10 H—インデン—5—スルホンアミド、

N— [[(3, 4—ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] —2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミド、

N— (2, 4—ジクロロベンゾイル) —4—クロロフェニルスルホンアミド、

N— (2, 4—ジクロロベンゾイル) —5—ブロモチオフェン—2—スルホンア  
15 ミド

および

2—スルファニルアミド—5—クロロキノキサリン

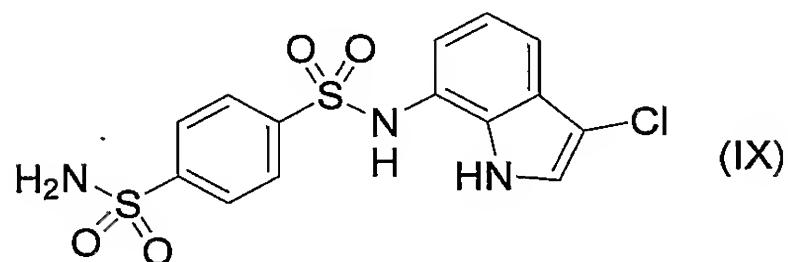
からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 9 9 記載のキット。

101. スルホンアミド含有化合物が、N— [[(3, 4—ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] —2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミドおよび N— (2, 4—ジクロロベンゾイル) —5—ブロモチオフェン—2—スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬

理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 9 9 記載のキット。

102. スルホンアミド含有化合物が、N—(2,4—ジクロロベンゾイル) —5—ブロモチオフェン—2—スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 9 9  
5 記載のキット。

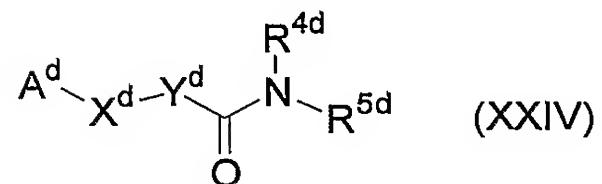
103. 式(IX)



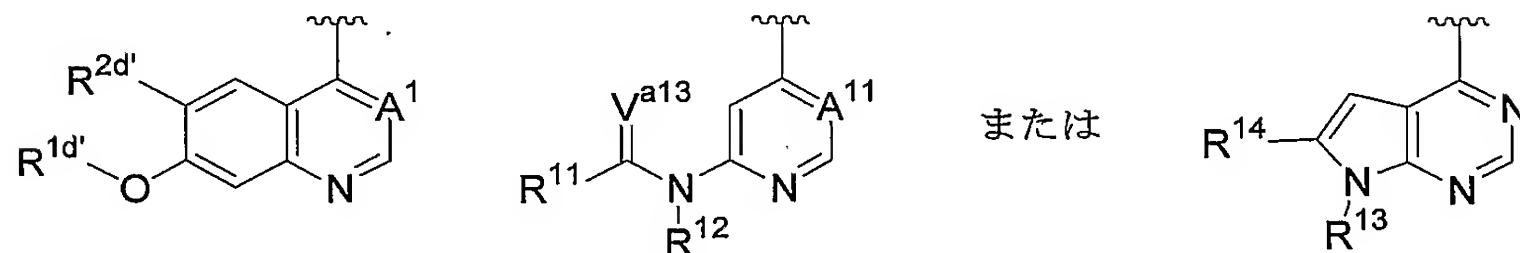
で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含んでなる製剤と、血管新生阻害物質を含んでなる製剤とをセツ  
10 トにしたことを特徴とするキット。

104. 血管新生阻害物質が、VEGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 9 9 ~ 103 のいずれか一項に記載のキット。

105. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXIV)



15 [式 (XXIV) 中、 $\text{A}^d$  は、式



(式中、 $\text{R}^{1d'}$  は、式— $\text{V}^1-\text{V}^2-\text{V}^3$  (式中、 $\text{V}^1$  は置換基を有していてよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $\text{V}^2$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式— $\text{CONR}^{6d}$ —で表される基、式— $\text{SOR}_2\text{NR}^{6d}$ —で表される基、式— $\text{NR}^{6d}\text{SO}_2$ —で表される基、式— $\text{NR}^{6d}\text{CO}$ —で表される基または式— $\text{NR}^{6d}$ —で表される基を意味する (式中、 $\text{R}^{6d}$  は、水素原子、置換基を有していてよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $\text{V}^3$  は、水素原子、

置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

R<sup>2d'</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>で表される基(式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有置いてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

A<sup>1</sup>は、置換基を有置いてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R<sup>11</sup>は、水素原子、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有置いてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有置いてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有置いてもよいモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する；

R<sup>1-2</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

V<sup>a1-3</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

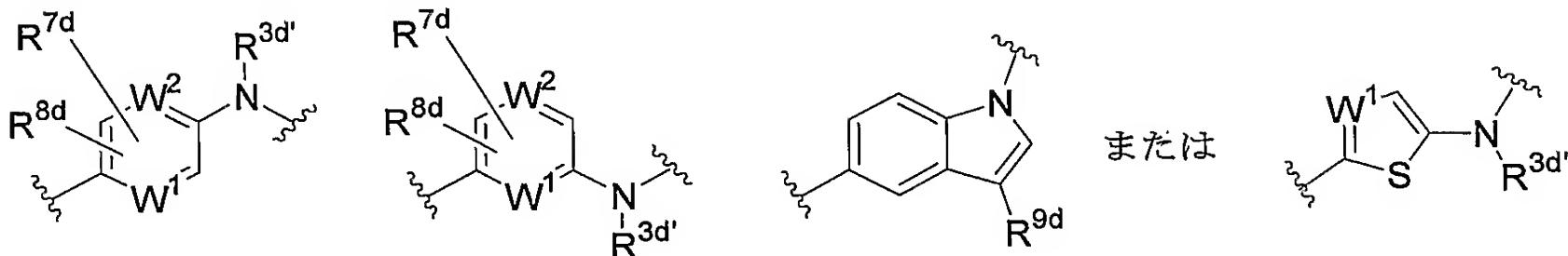
A<sup>1-1</sup>は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

5 R<sup>1-3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する；

10 R<sup>1-4</sup>は、式—V<sup>a1-4</sup>—V<sup>a1-5</sup>（式中、V<sup>a1-4</sup>は、単結合またはカルボニル基を意味する；V<sup>a1-5</sup>は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する；

X<sup>d</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

Y<sup>d</sup>は、式



20 (式中、R<sup>3d'</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

25 R<sup>7d</sup>およびR<sup>8d</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を

有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>9d</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

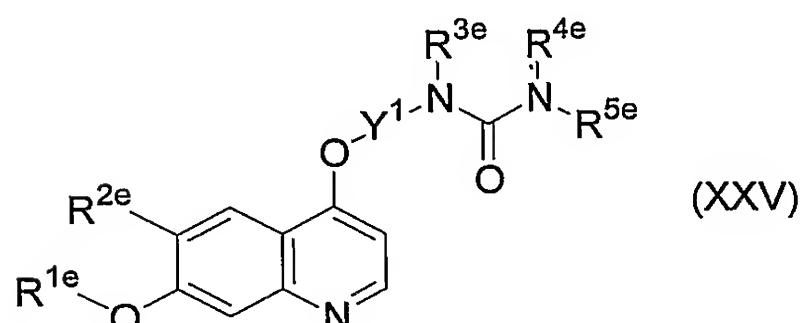
W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>4d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する】

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項104に記載のキット。

#### 106. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXV)



[式 (XXV) 中、R<sup>1e</sup>は、式—V<sup>1e</sup>—V<sup>2e</sup>—V<sup>3e</sup>（式中、V<sup>1e</sup>は、置換基を有

していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $V^{2e}$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式—CONR<sup>6e</sup>—で表される基、式—SO<sub>2</sub>NR<sup>6e</sup>—で表される基、式—NR<sup>6e</sup>SO<sub>2</sub>—で表される基、式—NR<sup>6e</sup>CO—で表される基または式—NR<sup>6e</sup>—で表される基を意味する（式中、R<sup>6e</sup>は、水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基を意味する。）； $V^{3e}$ は、水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有してもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

$R^{2e}$ は、シアノ基、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup>で表される基（式中、V<sup>e11</sup>は、水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有してもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>e12</sup>は、水素原子、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有してもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有してもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有してもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有してもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有してもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup>は、式



(式中、R<sup>7e</sup>およびR<sup>8e</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよい

5 C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>e1</sup>V<sup>e2</sup> (式中、V<sup>e1</sup>およびV<sup>e2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；W<sup>1e</sup>およびW<sup>2e</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

10 R<sup>3e</sup>およびR<sup>4e</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有して

15 いてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5e</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有して

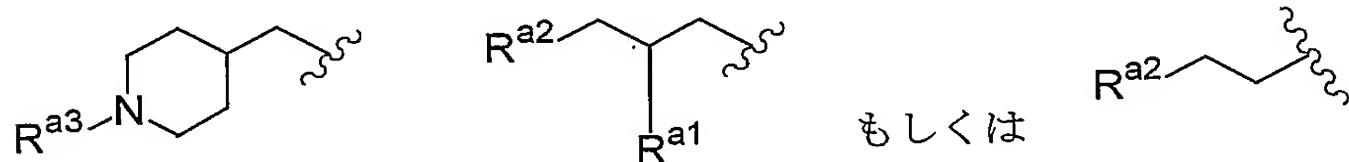
20 いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項104に記載のキット。

107. R<sup>1e</sup>がC<sub>1-6</sub>アルキル基（ただし、R<sup>1e</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ア

ミノ基、モノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基およびジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい)である、請求項106に記載のキット。

108. R<sup>1e</sup>がメチル基または式



(式中、R<sup>a3</sup>はメチル基を意味する；R<sup>a1</sup>は水素原子または水酸基を意味する；R<sup>a2</sup>は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)で表される基である、請求項106に記載のキット。

109. R<sup>1e</sup>がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項106に記載のキット。

110. R<sup>2e</sup>がシアノ基または式—CONV<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup>で表される基(式中、V<sup>e11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>e12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有置いてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)である、請求項106に記載のキット。

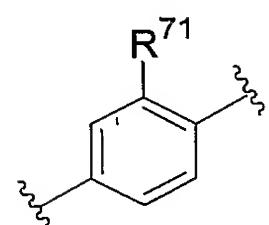
111. R<sup>2e</sup>がシアノ基または式—CONHV<sup>e16</sup>で表される基(式中、V<sup>e16</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ

基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。ただし、V<sup>e 1 6</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい。)である、請求項106に記載のキット。

112.  $R^{2e}$ が式-CONHV<sup>e 17</sup>で表される基（式中、V<sup>e 17</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を意味する。）である、請求項10-6に記載のキット。

113.  $R^{2e}$ が式-CONH $V^{e18}$ で表される基(式中、 $V^{e18}$ は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)である、請求項106に記載のキット。

### 114. $\dot{Y}^1$ が式



10

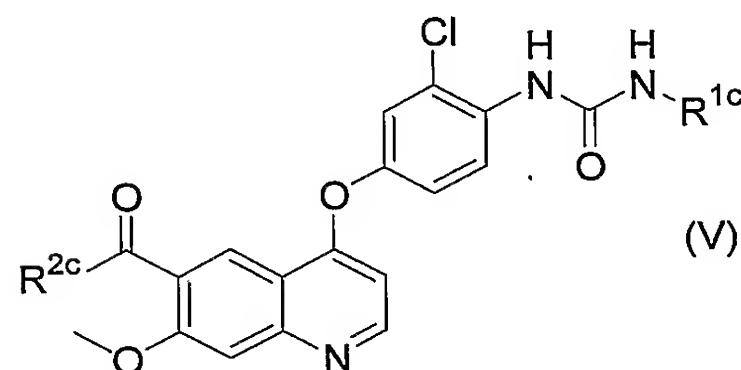
(式中、R<sup>7-1</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項106に記載のキット。

115. R<sup>3e</sup>およびR<sup>4e</sup>が水素原子である、請求項106に記載のキット。

116.  $R^{5e}$  が水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基または $C_6$   
- $_{10}$  アリール基（ただし、 $R^{5e}$  は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基か  
らなる群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい）である、請求項 10  
6 に記載のギット。

117.  $R^{5e}$ がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項10  
6に記載のキット。

#### 20 118. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (V)



[式中、 $R^{1c}$  は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、 $R^{2c}$  は $-NH_2$  または $-NHOCH_3$  を意味する。]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 104 に記載のキット。

119. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オ

5 キシ—2—フルオロフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル) ウレア、

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—((1—メチル—4—ピペリジル)

メトキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—シクロプロピルウ

レア、

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒ

10 ドロキシプロピル) オキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—

·(4—フルオロフェニル) ウレア、

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロ

リジノ) プロピル) オキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—

(4—フルオロフェニル) ウレア、

15 4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ

シ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ

シ)—7—(2—メトキシエトキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

N 6—シクロプロピル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)

20 カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキ

サミド、

N 6—(2—メトキシエチル)—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピル

アミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリン

カルボキサミド、

25 N 6—(2—フルオロエチル)—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピル

アミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリン

カルボキサミド、

N 6—メトキシ—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボ

ニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニ  
ル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
N 6—エチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボニ  
ル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
5 4—(3—フルオロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノ  
キシ) —7—(2—メトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) —7—(2—ヒドロキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
10 4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) —7—((2S)—2, 3—ジヒドロキシプロピル) オキシ—6—キノ  
リンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7  
—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
15 4—(3—クロロ—4—(エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7  
—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
N 6—メトキシ—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ) カルボニル) ア  
ミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ) —7—(2—エトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
20 4—(4—((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) —7—  
(2—メトキシエトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
N—(2—フルオロ—4—((6—カルバモイル—7—メトキシ—4—キノリル)  
オキシ) フェニル) —N'—シクロプロピルウレア、  
25 N 6—(2—ヒドロキシエチル) —4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピ  
ルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリ  
ンカルボキサミド、  
4—(3—クロロ—4—(1—プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)

－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(c i s－2－フルオロ－シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－(2－メトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－(4－モルフォリノ)エトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(2－フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－((2 R) テトラヒドロ－2－フラニルメチル)－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－フルオロ－4－(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2 R)－2－ヒドロキシ－3－(1－ピロリジノ)プロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2 R)－3－ジエチルアミノ－2－ヒドロキシプロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2 R)－3－ジエチルアミノ－2－ヒドロキシプロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミ

ノ) フェノキシ) —7— ((2R) —2—ヒドロキシ—3— (1—ピロリジ  
ノ) プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4— (3—クロロ—4— (((エチルアミノ) カルボニル) アミ

ノ) フェノキシ) —7— ((2R) —2—ヒドロキシ—3— (1—ピロリジ

5 . ノ) プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4— (3—クロロ—4— (((メチルアミノ) カルボニル) アミ

ノ) フェノキシ) —7— ((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ) —6

—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4— (3—クロロ—4— (((エチルアミノ) カルボニル) アミ

10 ノ) フェノキシ) —7— ((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ) —6

—キノリンカルボキサミド、

N— (4— (6—シアノ—7— (2—メトキシエトキシ) —4—キノリル) オ

キシ—2—フルオロフェニル) —N'—シクロプロピルウレア、

N— (4— (6—シアノ—7— (3— (4—モルホリノ) プロポキシ) —4—

15 キノリル) オキシフェニル) —N'— (3— (メチルスルホニル) フェニル)

ウレア、

4— (4— ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) —7—

メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

4— (3—フルオロ—4— ((2—フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノ

20 フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

N 6— (2—エトキシエチル) —4— (3—クロロ—4— (((メチルアミノ)

カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキ

サミド、

4— (4— (3—エチルウレイド) —3—フルオロフェノキシ) —7—メト

25 キシキノリン—6—カルボキシリック アシッド (2—シアノエチル) ア

ミド

および

N— (4— (6— (2—シアノエチル) カルバモイル—7—メトキシ—4—キ

ノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) -N' -シクロプロピルウレアからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項104に記載のキット。

120. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

5 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-  
-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボ  
10 ニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-  
-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

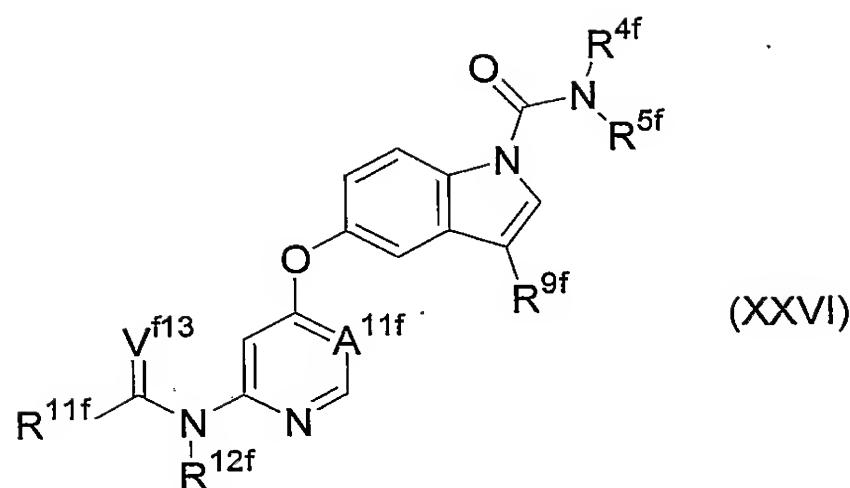
N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)ア  
15 ミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項104に記載のキット。

121. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項104に記載のキット。

122. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項104に記載のキット。

25 123. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXVI)



[式 (XXVI) 中、 $R^{11f}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノー $C_{1-6}$ アルキルアミノ基を意味する；

$R^{12f}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

$V^{13}$  は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

$A^{11f}$  は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

$R^{4f}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

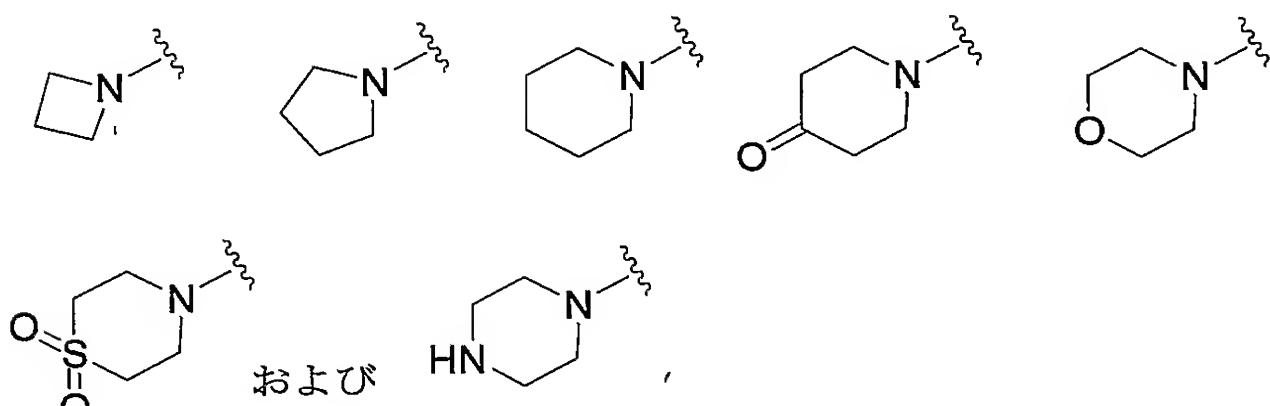
$R^{5f}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有置いてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有置いてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有置いてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有置いてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有置いてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；

$R^{9f}$  は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する】

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 104 に記載のキット。

5 124.  $R^{11f}$  が置換基を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノー $C_{1-6}$  アルキルアミノ基である、請求項 1 23 に記載のキット。

125.  $R^{11f}$  が以下の置換基群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい式

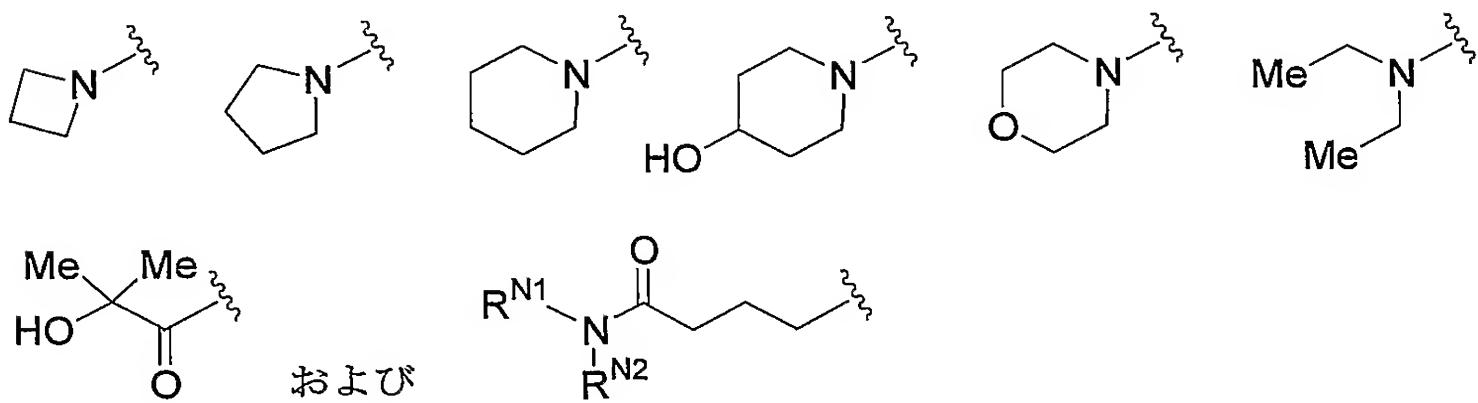


10

で表される基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 123 に記載のキット。

#### [置換基群]

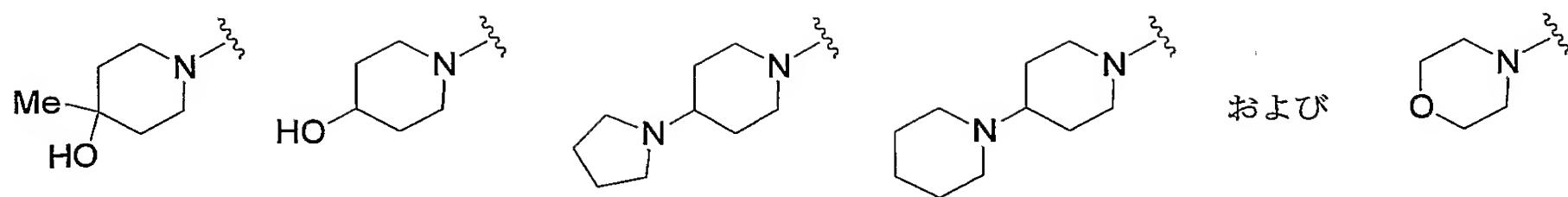
水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、式



15

で表される基（式中、 $R^{N1}$  および  $R^{N2}$  はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。）

126.  $R^{11f}$  が式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基である、請求項123に記載のキット。

127.  $R^{12f}$ が水素原子である、請求項123に記載のキット。

5 128.  $V^{f13}$ が酸素原子である、請求項123に記載のキット。

129.  $A^{11f}$ が炭素原子である、請求項123に記載のキット。

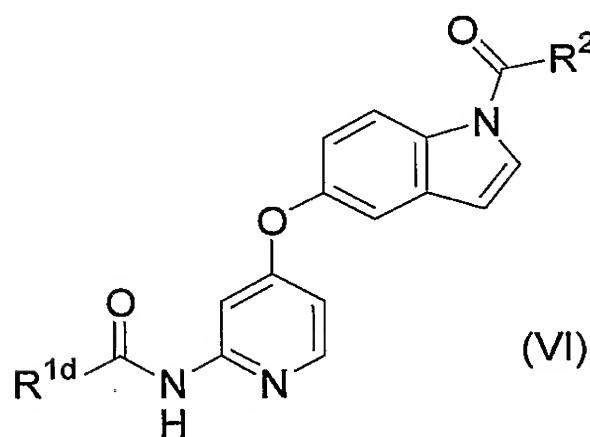
130.  $R^{4f}$ が水素原子である、請求項123に記載のキット。

131.  $R^{5f}$ が $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基である、請求項123に記載のキット。

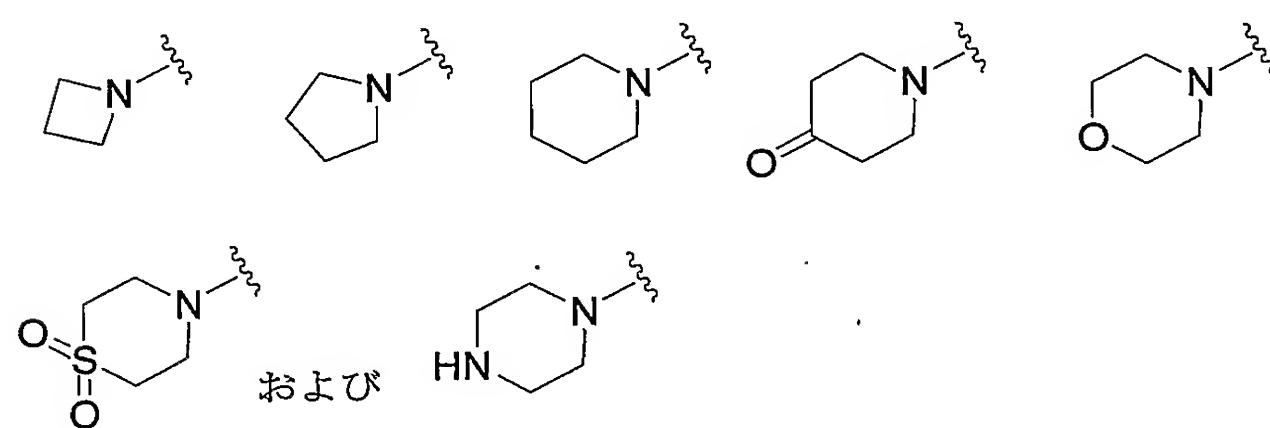
10 132.  $R^{5f}$ がメチル基である、請求項123に記載のキット。

133.  $R^{9f}$ が水素原子である、請求項123に記載のキット。

134. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式(VI)

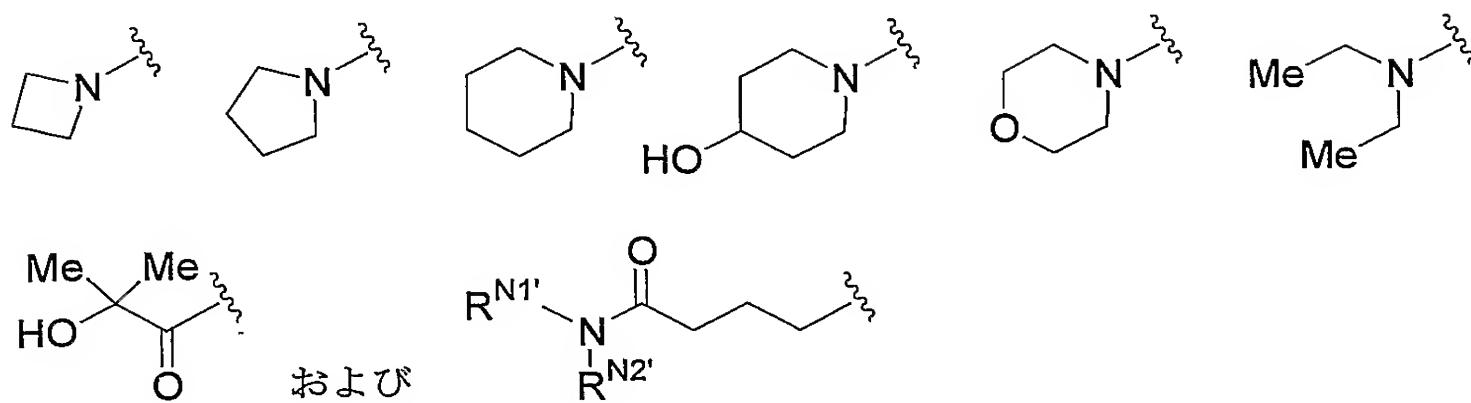


[式中、 $R^{1d}$ は、置換基群 $\alpha$ から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい次式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基を意味し、 $R^{2d}$ は $-NHR^{3d}$ (式中、 $R^{3d}$ はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。)

を意味する。ただし、置換基群 $\alpha$ とは、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、ならびに次式



で表される基（式中、R<sup>N1</sup>およびR<sup>N2</sup>はそれぞれ独立して水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。）の群を意味する。】

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項104に記載のキット。

### 135. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

5 - (2 - (((4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸メチルアミド、

N1 - メチル - 5 - (2 - ((4 - ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ - 4 - ピリジル) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド、

N1 - メチル - 5 - (2 - (((4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド、

N1 - メチル - 5 - (2 - (((4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

20 および

N4 - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) - 4 - モルホリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項104に記載のキット。

1 3 6. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

(1) N—(4—ブロモ—2—フルオロフェニル)—6—メトキシ—7—[2—  
(1 H—1, 2, 3—トリアゾール—1—イル) エトキシ] キナゾリン—4—  
アミン、

5 (2) N—(4—ブロモ—2—フルオロフェニル)—6—メトキシ—7—[(1—  
メチルピペリジン—4—イル) メトキシ] キナゾリン—4—アミン、

(3) 3—[(2, 4—ジメチルピロール—5—イル) メチレン]—2—インドリ  
ノン、

10 (4) (Z)—3—(2, 4—ジメチル—5—(2—オキソ—1, 2—ジヒドロイ  
ンドール—3—イリデンメチル)—1 H—ピロール—3—イル) —プロピオニ  
ック アシッド、

(5) 5—(5—フルオロー—2—オキソ—1, 2—ジヒドロインドール—3—イ  
リデンメチル)—2, 4—ジメチル—1 H—ピロール—3—カルボキシリック  
アシッド (2—ジエチルアミノエチル) アミド、

15 (6) N, N—ジメチルグリシン 3—{5, 6, 7, 13—テトラヒドロー—9—  
[(1—メチルエトキシ) メチル]—5—オキソ—1 2 H—インデノ (2, 1—  
a) ピロロ (3, 4—c) カルバゾール—1 2—イル} プロピルエステル、

(7) 3—(4—ブロモ—2, 6—ジフルオロベンジルオキシ)—5—[3—  
(4—ピロリジン—1—イル—ブチル) —ウレイド] —イソチアゾール—4—  
20 カルボキシリック アシッド アミド、

(8) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キナゾリニル) オキ  
シ] フェニル} —N'—プロピルウレア、

(9) 1—(4—クロロアニリノ)—4—(4—ピリジルメチル) フタラジン、

25 (10) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キノリル) オキシ]  
フェニル} —N'—(5—メチル—3—イソキサゾリル) ウレア、

(11) 4—[(4—フルオロー—2—メチルインドール—5—イル) オキシ]—6—  
メトキシ—7—[3—(ピロリジン—1—イル) プロポキシ] キナゾリン、

(12) 6—[2—(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル]—3—E—

- [2-(ピリジン-2-イル)エテニル]インダゾール、  
 (13) 5-((Z)-((5-フルオロー-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル)-N-((2S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルプロピル)-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、  
 5  
 (14) 3-((キノリン-4-イルメチル)アミノ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チオフェン-2-カルボキサミド、  
 (15) 6-((2,6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-フェニルアミノ-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン、  
 10  
 (16) 2-((1,6-ジヒドロ-6-オキソ-ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ピリジン-カルボキサミド、  
 (17) 4-(4-(4-クロロフェニルアミノ)-フロ[2,3-d]ピリダジン-7-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボキシリックアシッドメチルアミド、  
 15  
 (18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル)オキシフェニル)ウレア、  
 (19) 4-アミノ-5-フルオロー-3-(6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、  
 20  
 (20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル)-フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 (21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニルエチル)アミン、  
 25  
 (22) 9-(1-メチルエトキシ)メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H,7H,13H-インデノ[2,1-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾー

ルー 5 - オン、

(23) N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N'- {4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) -オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、

(24) 5-[N-メチル-N- (4-オクタデシルオキシフェニル) アセチル]

5 アミノ-2-メチルチオベンゾイック アシッド、

(25) N- [4- (3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル) フェニル] -N'- (2-フルオロ-5-メチルフェニル) ウレア、

(26) 2-メチル-6- [2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)

-チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ] -ベンゾ [b] チオフェ

10 ン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

(27) (R) -1- (4- (4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ) -5-メチルピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール

および

15 (28) (S) - ((R) -1- (4- (4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ) -5-メチルピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール) 2-アミノプロパノエートからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項104に記載のキット。

20 137. VEGF receptor kinase 阻害物質が、2C3 antibody、IMC-1121b、IMC-18F1、IMC-1C11 および IMC-2C6 からなる群から選択される少なくとも1つの抗体である、請求項104に記載のキット。

138. 血管新生阻害物質が、抗 VEGF 抗体である、請求項99～103のいずれか一項に記載のキット。

25 139. 血管新生阻害物質が、FGF receptor kinase 阻害物質である、請求項99～103のいずれか一項に記載のキット。

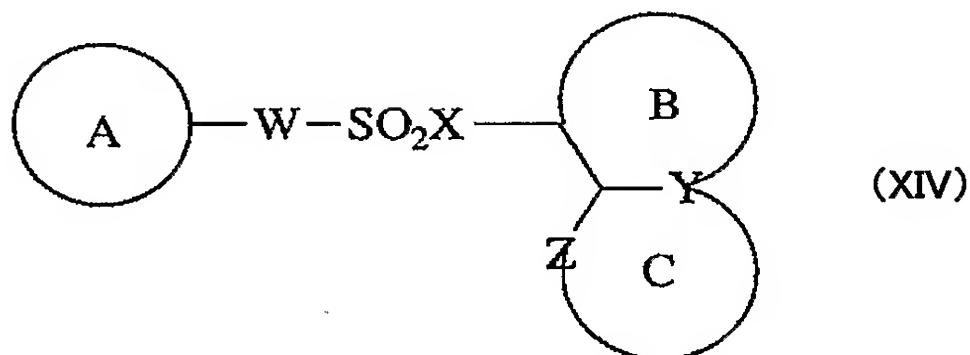
140. FGF receptor kinase 阻害物質が、1-[2-アミノ-6-(3, 5-ジメトキシフェニル) -ピリド (2, 3-d) ピリミジン-7-イル] -3-

tert-ブチルウレアおよび1-tert-ブチル-3-[2-(3-ジメチルアミノ)プロピルアミノ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-イル]ウレアからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、  
5 請求項139に記載のキット。

141. 血管新生阻害物質が、抗FGF抗体である、請求項99~103のいずれか一項に記載のキット。

142. スルホンアミド含有化合物を含んでなる製剤と、VEGF receptor kinase阻害物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキットであって、  
10 前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式(XIV)



[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

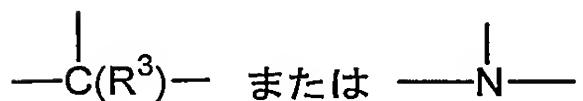
15 B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

Wは、単結合または-CH=CH-を、

20 Xは-N(R<sup>1</sup>)または酸素原子を、

Yは



を、

Zは—N (R<sup>2</sup>) —を意味し、  
 ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、  
 意味する。]

5 で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

(10) N—{2—クロロー-4—[(6, 7—ジメトキシ-4—キノリル) オキシ]フェニル}—N'—(5—メチル-3—イソキサゾリル) ウレア、

10 (11) 4—[(4—フルオロ-2—メチルインドール-5—イル) オキシ]—6—メトキシ-7—[3—(ピロリジン-1—イル) プロポキシ] キナゾリン、

(12) 6—[2—(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル]—3—E—[2—(ピリジン-2—イル) エテニル] インダゾール、

15 (13) 5—((Z)—(5—フルオロ-2—オキソ-1, 2—ジヒドロ-3H—インドール-3—イリデン) メチル)—N—((2S)—2—ヒドロキシ-3—モルホリン-4—イルプロピル)—2, 4—ジメチル-1H—ピロール-3—カルボキサミド、

(14) 3—((キノリン-4—イルメチル) アミノ)—N—(4—(トリフルオロメトキシ) フェニル) チオフェン-2—カルボキサミド、

20 (15) 6—(2, 6—ジクロロフェニル)—8—メチル-2—フェニルアミノ—8H—ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7—オン、

(16) 2—((1, 6—ジヒドロ-6—オキソ-ピリジン-3—イルメチル) アミノ)—N—(3—(トリフルオロメチル) フェニル)—3—ピリジン-カルボキサミド、

25 (17) 4—(4—(4—クロロフェニルアミノ) —フロ[2, 3-d]ピリダジン-7—イルオキシメチル)—ピリジン-2—カルボキシリック アシッドメチルアミド、

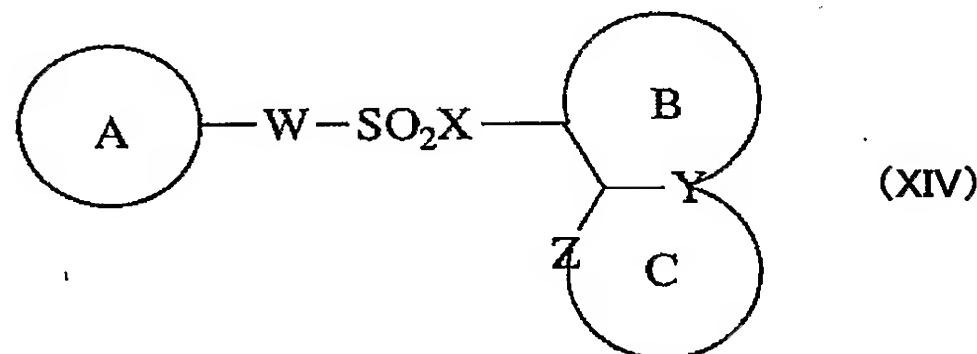
(18) N—(3—トリフルオロメチル-4—クロロフェニル)—N'—(4—(2

—メチルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、  
 (19) 4-アミノ-5-フルオロー-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、  
 5 (20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル、  
 (21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチル)アミン、  
 10 (22) 9-(1-メチルエトキシ)メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H,7H,13H-インデノ[2,1-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾール-5-オン、  
 (23) N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア、  
 15 (24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル)アセチル]アミノ-2-メチルチオベンゾイックアシッド、  
 (25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N-(2-フルオロー-5-メチルフェニル)ウレア、  
 20 (26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシリックアシッド メチルアミド、  
 (27) (R)-1-(4-(4-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール  
 25 および  
 (28) (S)-((R)-1-(4-(4-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリ

アジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール) 2-アミノプロパノエートからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

143. スルホンアミド含有化合物を含んでなる製剤と、VEGF receptor kinase  
5 阻害物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキットであって、  
前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式 (XIV)



[式中、

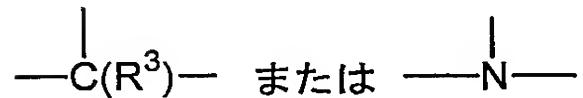
10 A環は、置換基を有していてよい、単環式または二環式芳香環を、  
B環は、置換基を有していてよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ  
原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテ  
ロ環を、

15 Wは、単結合または $\text{CH}=\text{CH}-$ を、

Xは $-\text{N}(\text{R}^1)-$ または酸素原子を、

Yは



を、

20 Zは $-\text{N}(\text{R}^2)-$ を意味し、

ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、それぞれ独立して同一または異なって水素原  
子または低級アルキル基を、

意味する。]

で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

4 — (3 — クロロ—4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7 — メトキシ—6 — キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

144. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4 — (3 — クロロ—4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) —7 — メトキシ—6 — キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 143 に記載のキット。

145. スルホンアミド含有化合物が、N — (3 — シアノ—4 — メチル—1H — インドール—7 —イル) —3 — シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 142 ~ 144 のいずれか一項に記載のキット。

146. 癌治療用キットである、請求項 99、103、142 および 143 のいずれか一項に記載のキット。

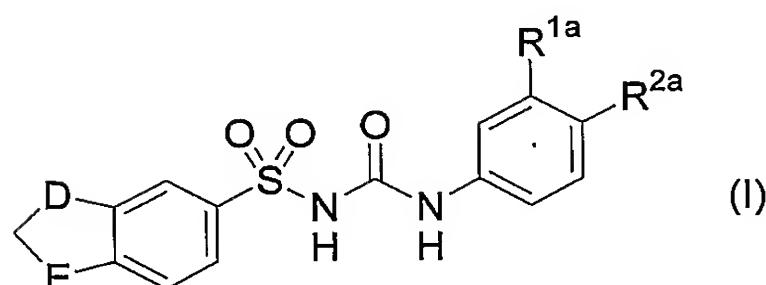
147. 血管新生阻害用キットである、請求項 99、103、142 および 143 のいずれか一項に記載のキット。

148. スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを患者に投与することを特徴とする癌の予防もしくは治療方法および／または血管新生阻害方法であつて、

20

前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式(I)



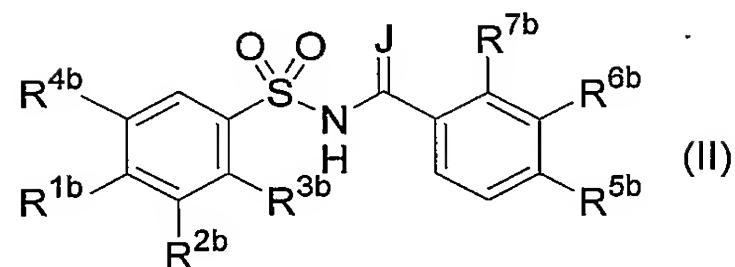
[式中、E は、—O—、—N(CH<sub>3</sub>)—、—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—または—CH<sub>2</sub>O—を、D は、—CH<sub>2</sub>—または—O—を、R<sup>1a</sup> は、水素原子またはハ

25

ロゲン原子を、R<sup>2a</sup>は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (II)



5

[式中、Jは、-O-または-NH-を、R<sup>1b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R<sup>2b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R<sup>3b</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を、R<sup>4b</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>3b</sup>およびR<sup>4b</sup>の少なくとも一つは、水素原子である）を、R<sup>5b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはニトロ基を、R<sup>6b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>6b</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基のとき、R<sup>5b</sup>は水素原子であり、R<sup>7b</sup>はハロゲン原子である）を、R<sup>7b</sup>は、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>5b</sup>またはR<sup>7b</sup>のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、あるいはR<sup>7b</sup>が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合には、R<sup>5b</sup>またはR<sup>6b</sup>のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

10

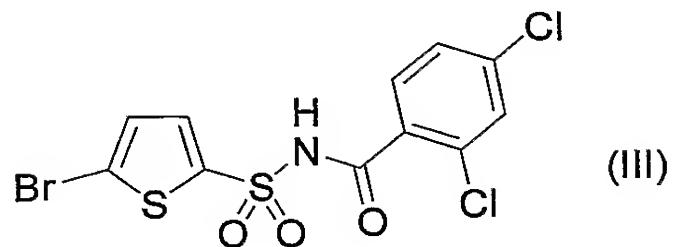
15

20

25

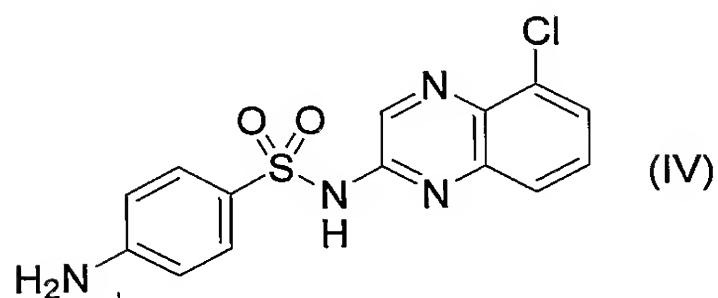
で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

5 式 (IV)



で表わされる化合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

10 149. スルホンアミド含有化合物が、

N— [[(4—クロロフェニル) アミノ] カルボニル] —2, 3—ジヒドロ—1  
H—インデン—5—スルホンアミド、

N— [[(3, 4—ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] —2, 3—ジヒド  
ロベンゾフラン—5—スルホンアミド、

15 N— (2, 4—ジクロロベンゾイル) —4—クロロフェニルスルホンアミド、

N— (2,4—ジクロロベンゾイル) —5—ブロモチオフェン—2—スルホンア  
ミド

および

2—スルファニルアミド—5—クロロキノキサリン

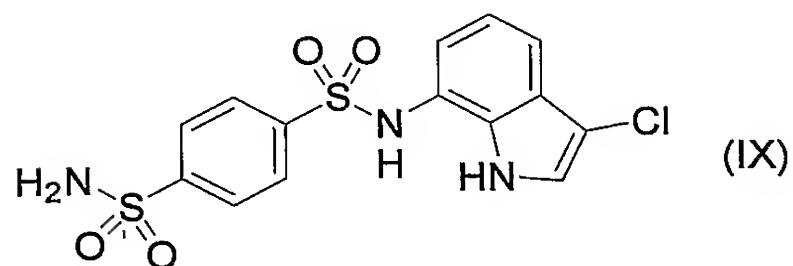
20 からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 148 記載の方法。

150. スルホンアミド含有化合物が、N— [[(3, 4—ジクロロフェニル) ア  
ミノ] カルボニル] —2, 3—ジヒドロベンゾフラン—5—スルホンアミドお

およびN-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項148記載の方法。

5 151. スルホンアミド含有化合物が、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項148記載の方法。

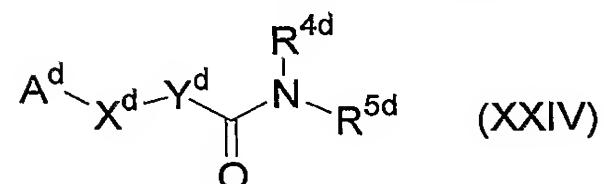
### 152. 式(IX)



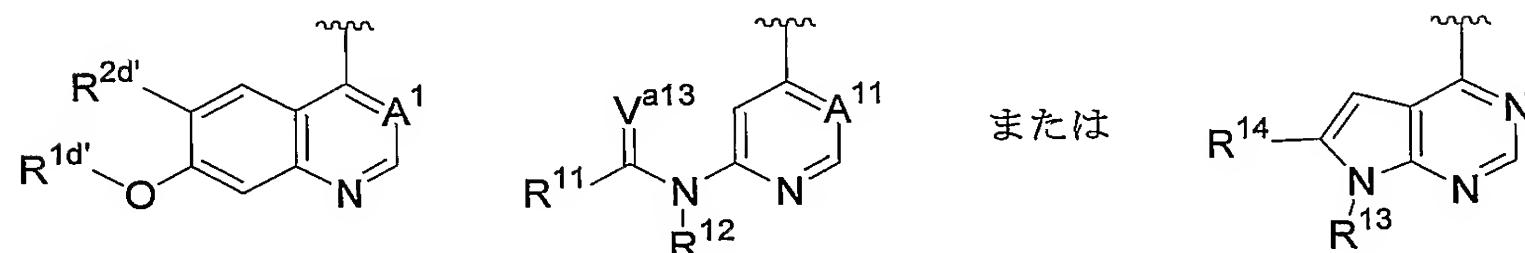
10 で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物と、血管新生阻害物質とを患者に投与することを特徴とする癌の予防もしくは治療方法および／または血管新生阻害方法。

153. 血管新生阻害物質が、VEGF receptor kinase 阻害物質である、請求項148～152のいずれか一項に記載の方法。

15 154. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXIV)



[式 (XXIV) 中、A<sup>d</sup>は、式



20 (式中、R<sup>1d'</sup>は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup> (式中、V<sup>1</sup>は置換基を有していてよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する；V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6d</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6d</sup>-で表される基、式-NR<sup>6d</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6d</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6d</sup>-で表される基を意味する (式中、

R<sup>6d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。) ; V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

R<sup>2d'</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO(NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>)で表される基(式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有置いてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

A<sup>1</sup>は、置換基を有置いてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R<sup>11</sup>は、水素原子、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有置いてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有置いてもよい5～10員ヘテロ

アリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノーC<sub>1～6</sub>アルキルアミノ基を意味する；

R<sup>1～2</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基を意味する；

5 V<sup>a 1～3</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

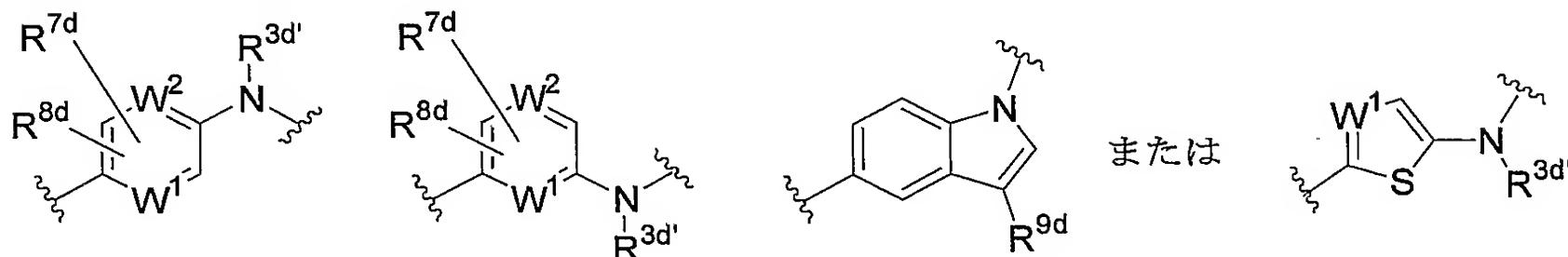
A<sup>1～1</sup>は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R<sup>1～3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基を意味する；

10 R<sup>1～4</sup>は、式—V<sup>a 1～4</sup>—V<sup>a 1～5</sup>（式中、V<sup>a 1～4</sup>は、単結合またはカルボニル基を意味する；V<sup>a 1～5</sup>は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6～10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノーC<sub>1～6</sub>アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジーC<sub>1～6</sub>アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する；

X<sup>d</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

20 Y<sup>d</sup>は、式



25 (式中、R<sup>3～d'</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>7d</sup>およびR<sup>8d</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>9d</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

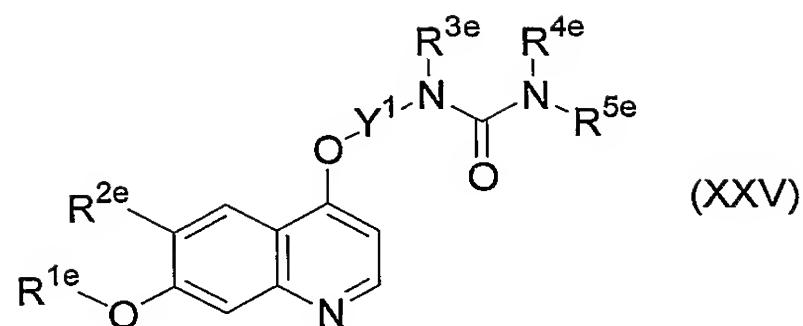
W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>4d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する】

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項153に記載の方法。

155. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXV)



[式 (XXV) 中、 $R^{1e}$  は、式 $-V^{1e}-V^{2e}-V^{3e}$  (式中、 $V^{1e}$  は、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $V^{2e}$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^{6e}$  で表される基、式 $-SO_2NR^{6e}$  で表される基、式 $-NR^{6e}SO_2-$  で表される基、式 $-NR^{6e}CO-$  で表される基または式 $-NR^{6e}-$  で表される基を意味する (式中、 $R^{6e}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $V^{3e}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する;

$R^{2e}$  は、シアノ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{e11}V^{e12}$  で表される基 (式中、 $V^{e11}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有置いてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有置いてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有置いてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有置いてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有置いてもよい 5~10員ヘテロアリール基または置換基を有置いてもよい 3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する;  $V^{e12}$  は、水素原子、置換基を有置いてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有置いてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有置いてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有置いてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有置いてもよい  $C_{6-10}$  アリ

ール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルコキシ基または置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

5 Y<sup>1</sup>は、式



(式中、R<sup>7e</sup>およびR<sup>8e</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよい

10 C<sub>1～6</sub>アルコキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アルコキシカルボニル基または式-COJV<sup>e¹</sup>V<sup>e²</sup> (式中、V<sup>e¹</sup>およびV<sup>e²</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基を意味する。)で表される基を意味する；

15 W<sup>1e</sup>およびW<sup>2e</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。)で表される基を意味する；

R<sup>3e</sup>およびR<sup>4e</sup>は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～7</sub>アシル基または置換基を有してもよいC<sub>2～7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

20 R<sup>5e</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2～6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6～10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基

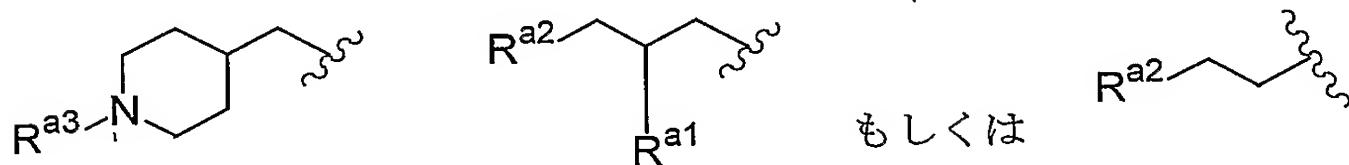
25

を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 153 に記載の方法。

156. R<sup>1e</sup> が C<sub>1-6</sub> アルキル基（ただし、R<sup>1e</sup> は C<sub>1-6</sub> アルキル基を有してもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基およびジ-C<sub>1-6</sub> アルキルアミノ基からなる群から選ばれる 1 以上の置換基を有してもよい）である、請求項 155 に記載の方法。

157. R<sup>1e</sup> がメチル基または式



10 (式中、R<sup>a3</sup> はメチル基を意味する；R<sup>a1</sup> は水素原子または水酸基を意味する；R<sup>a2</sup> は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) で表される基である、請求項 155 に記載の方法。

158. R<sup>1e</sup> がメチル基または 2-メトキシエチル基である、請求項 155 に記載の方法。

159. R<sup>2e</sup> がシアノ基または式 -CONV<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup> で表される基（式中、V<sup>e11</sup> は、水素原子、置換基を有してもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換基を有してもよい C<sub>2-6</sub> アルケニル基、置換基を有してもよい C<sub>2-6</sub> アルキニル基、置換基を有してもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、置換基を有してもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、置換基を有してもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>e12</sup> は、水素原子、置換基を有してもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換基を有してもよい C<sub>2-6</sub> アルケニル基、置換基を有してもよい C<sub>2-6</sub> アルキニル基、置換基を有してもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、置換基を有してもよい C<sub>6-10</sub> アリール基、置換基を有してもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、置換基を有してもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式

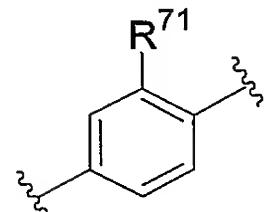
基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)である、請求項 155 に記載の方法。

160.  $R^{2e}$ がシアノ基または式—CONHV<sup>e16</sup>で表される基(式中、V<sup>e16</sup> 5 は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。ただし、V<sup>e16</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい。)である、請求項 155 に記載の方法。

161.  $R^{2e}$ が式—CONHV<sup>e17</sup>で表される基(式中、V<sup>e17</sup>は、水素原子、10  $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)である、請求項 155 に記載の方法。

162.  $R^{2e}$ が式—CONHV<sup>e18</sup>で表される基(式中、V<sup>e18</sup>は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)である、請求項 155 に記載の方法。

163. Y<sup>1</sup>が式



15

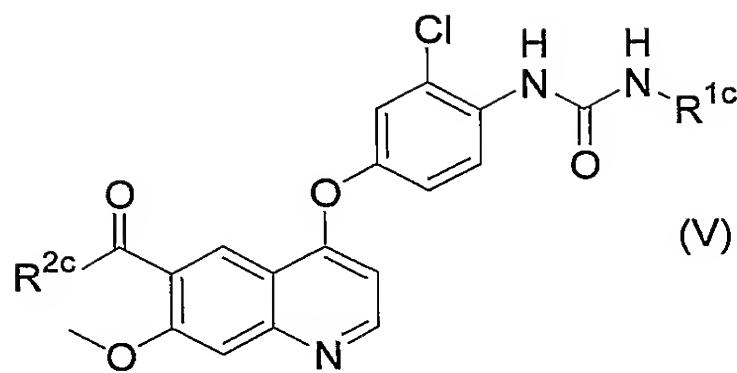
(式中、R<sup>71</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項 155 に記載の方法。

164. R<sup>3e</sup>およびR<sup>4e</sup>が水素原子である、請求項 155 に記載の方法。

165. R<sup>5e</sup>が水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{6-10}$ アリール基(ただし、R<sup>5e</sup>は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい)である、請求項 155 に記載の方法。

166. R<sup>5e</sup>がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項 155 に記載の方法。

25 167. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (V)



[式中、 $R^{1c}$  は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、 $R^{2c}$  は $-NH_2$  または $-NHOCCH_3$  を意味する。]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 1 5 3 に記載の方法。

168. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシ—2—フルオロフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル) ウレア、  
N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—シクロプロピルウレア、

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル) オキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル) ウレア、

15 N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ) プロピル) オキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル) ウレア、

4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

20 4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ)—7—(2—メトキシエトキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

N 6—シクロプロピル—4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ)カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

25 N 6—(2—メトキシエチル)—4—(3—クロロ—4—((シクロプロピル

アミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－(2－フルオロエチル)－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
5

N 6－メトキシ－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

10 N 6－エチル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－フルオロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－メトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－ヒドロキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、  
15

4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－((2 S)－2, 3－ジヒドロキシプロピル)オキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
20

4－(3－クロロ－4－(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メトキシ－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

25 4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－エトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

4－(4－((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－メトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N-(2-フルオロー-4-(((6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

N 6-(2-ヒドロキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(c i s-2-フルオロ-シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルフォリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-((2 R) テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロー-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミ

ノ) フェノキシ) —7— ((2R) —3—ジエチルアミノ—2—ヒドロキシ  
プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ) カルボニル) アミ  
ノ) フェノキシ) —7— ((2R) —3—ジエチルアミノ—2—ヒドロキシ  
5 プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ) カルボニル) アミ  
ノ) フェノキシ) —7— ((2R) —2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジ  
ノ) プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ) カルボニル) アミ  
10 ノ) フェノキシ) —7— ((2R) —2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジ  
ソ) プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ) カルボニル) アミ  
ノ) フェノキシ) —7— ((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ) —6  
—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ) カルボニル) アミ  
ノ) フェノキシ) —7— ((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ) —6  
—キノリンカルボキサミド、

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ) —4—キノリル) オ  
キシ—2—フルオロフェニル) —N'—シクロプロピルウレア、

N—(4—(6—シアノ—7—(3—(4—モルホリノ) プロポキシ) —4—  
20 キノリル) オキシフェニル) —N'—(3—(メチルスルホニル) フェニル)  
ウレア、

4—(4—((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) —7—  
メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

4—(3—フルオロ—4—((2—フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノ  
フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

N 6—(2—エトキシエチル) —4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)  
カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキ

サミド、

4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6カルボキシリック アシッド (2-シアノエチル) アミド

5 および

N-(4-(6-(2-シアノエチル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレアからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項153に記載の方法。

10 169. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

15 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

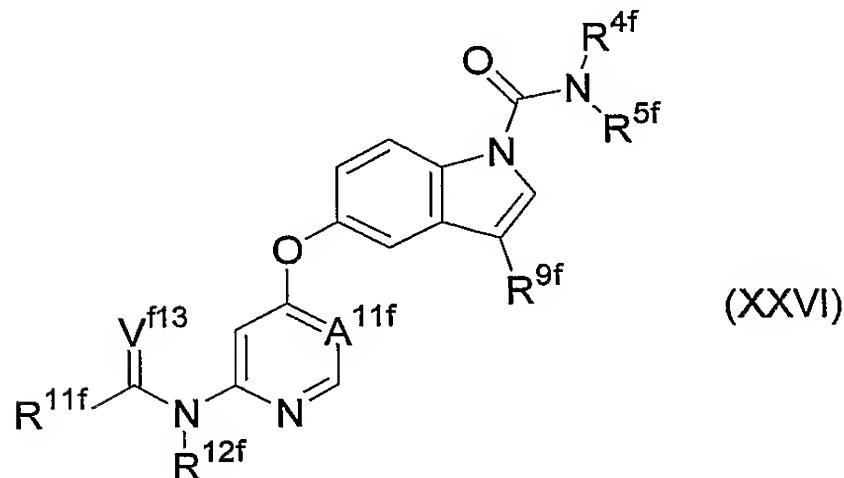
20 N6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項153に記載の方法。

170. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項153に記載の方法。

171. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロ

ロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 153 に記載の方法。

172. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXVI)



5 [式 (XXVI) 中、 $R^{11f}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノ- $C_{1-6}$  アルキルアミノ基を意味する；

10  $R^{12f}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する；

$V^{13}$  は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

15  $A^{11f}$  は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

$R^{4f}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキカルボニル基を意味する；

20  $R^{5f}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有置いてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有置いてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有し

ていてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；

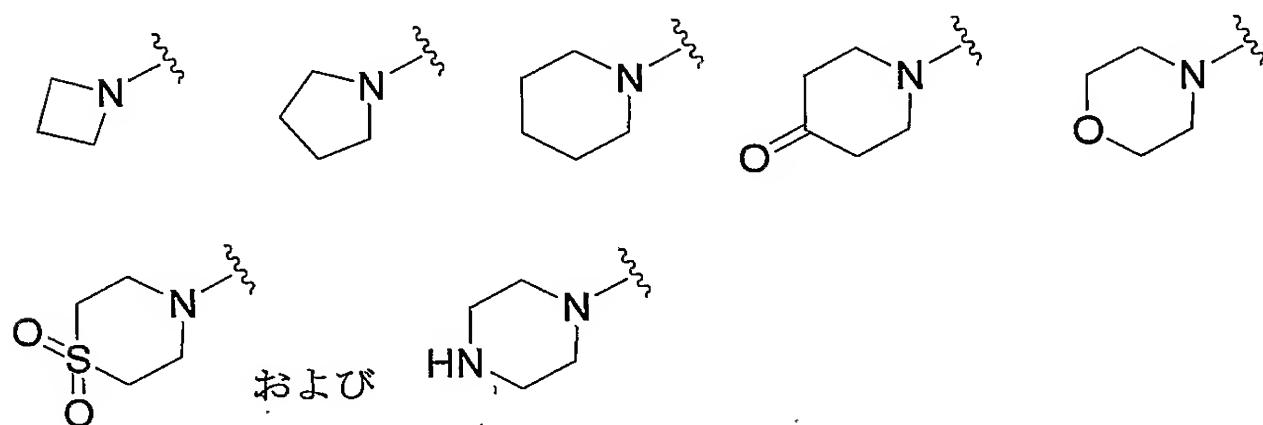
$R^{9f}$  は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する】

5

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 153 に記載の方法。

173.  $R^{11f}$  が置換基を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノー $C_{1-6}$  アルキルアミノ基である、請求項 10 72 に記載の方法。

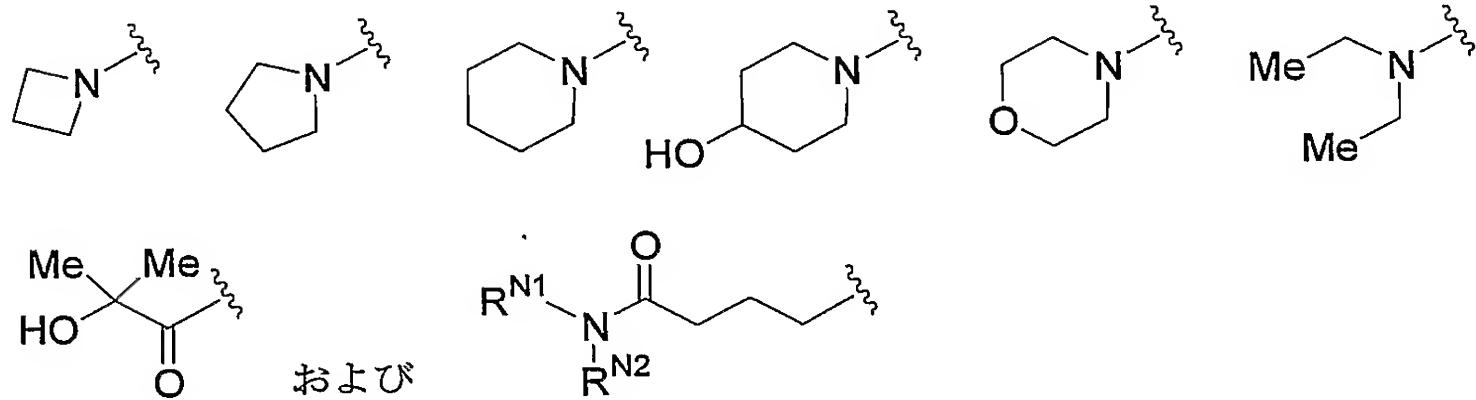
174.  $R^{11f}$  が以下の置換基群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい式



15 で表される基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 172 に記載の方法。

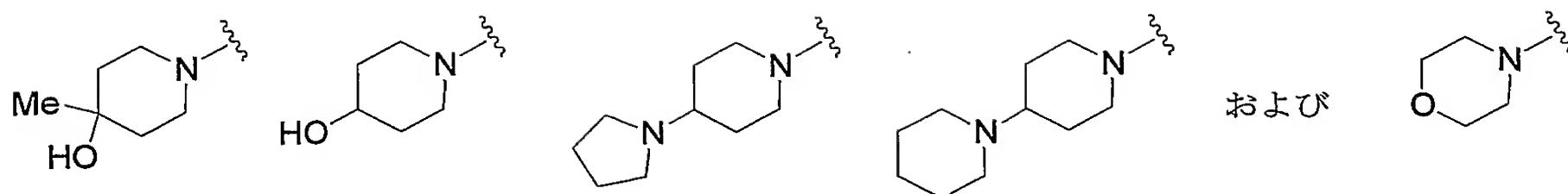
#### [置換基群]

水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、式



20 で表される基（式中、 $R^{N1}$  および  $R^{N2}$  はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。）

175.  $R^{11f}$  が式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 172 に記載の方法。

5 176.  $R^{12f}$  が水素原子である、請求項 172 に記載の方法。

177.  $V^{f13}$  が酸素原子である、請求項 172 に記載の方法。

178.  $A^{11f}$  が炭素原子である、請求項 172 に記載の方法。

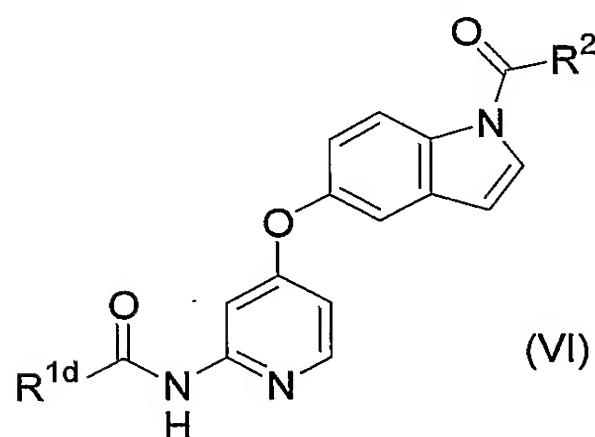
179.  $R^{4f}$  が水素原子である、請求項 172 に記載の方法。

180.  $R^{5f}$  が  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{3-8}$  シクロアルキル基である、請求項 10 172 に記載の方法。

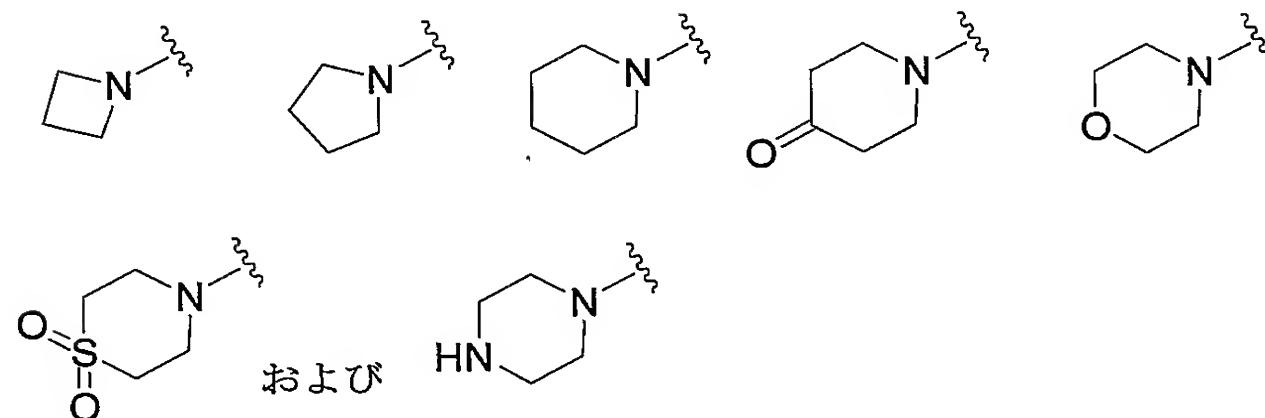
181.  $R^{5f}$  がメチル基である、請求項 172 に記載の方法。

182.  $R^{9f}$  が水素原子である、請求項 172 に記載の方法。

183. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (VI)

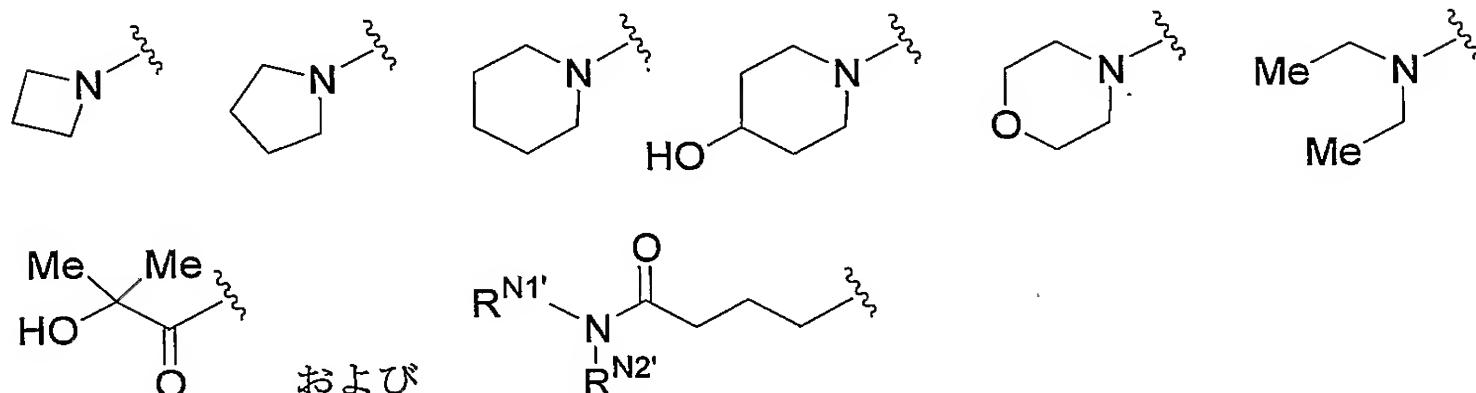


15 [式中、 $R^{1d}$  は、置換基群  $\alpha$  から選ばれる 1 以上の置換基を有していてよい次式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基を意味し、 $R^{2d}$  は  $-N$

$HR^{3d}$  (式中、 $R^{3d}$  はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。) を意味する。ただし、置換基群  $\alpha$  とは、水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、ならびに次式



5 で表される基 (式中、 $R^{N1'}$  および  $R^{N2'}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) の群を意味する。]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 1 5 3 に記載の方法。

184. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

10 5 - (2 - (((4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 メチルアミド、

$N1$  - メチル - 5 - (2 - ((4 - ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ - 4 - ピリジル) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド、

15  $N1$  - メチル - 5 - (2 - (((4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド、

20  $N1$  - メチル - 5 - (2 - (((4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

および

$N4$  - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) - 4 - モルホリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に

許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 153 に記載の方法。

185. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

- (1) N—(4—ブロモ—2—フルオロフェニル)—6—メトキシ—7—[2—  
(1H—1, 2, 3—トリアゾール—1—イル) エトキシ] キナゾリン—4—  
5 アミン、
- (2) N—(4—ブロモ—2—フルオロフェニル)—6—メトキシ—7—[(1—  
メチルピペリジン—4—イル) メトキシ] キナゾリン—4—アミン、
- (3) 3—[(2, 4—ジメチルピロール—5—イル) メチレン]—2—インドリ  
ノン、
- 10 (4) (Z)—3—(2, 4—ジメチル—5—(2—オキソ—1, 2—ジヒドロイ  
ンドール—3—イリデンメチル)—1H—ピロール—3—イル) —プロピオニ  
ック アシッド、
- (5) 5—(5—フルオロー—2—オキソ—1, 2—ジヒドロインドール—3—イ  
リデンメチル)—2, 4—ジメチル—1H—ピロール—3—カルボキシリック  
15 アシッド (2—ジエチルアミノエチル) アミド、
- (6) N, N—ジメチルグリシン 3—{5, 6, 7, 13—テトラヒドロー—9—  
[(1—メチルエトキシ) メチル]—5—オキソ—12H—インデノ (2, 1—  
a) ピロロ (3, 4—c) カルバゾール—12—イル} プロピルエステル、
- (7) 3—(4—ブロモ—2, 6—ジフルオロ—ベンジルオキシ)—5—[3—  
20 (4—ピロリジン—1—イル—ブチル) —ウレイド]—イソチアゾール—4—  
カルボキシリック アシッド アミド、
- (8) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キナゾリニル) オキ  
シ] フェニル}—N’—プロピルウレア、
- (9) 1—(4—クロロアニリノ)—4—(4—ピリジルメチル) フタラジン、
- 25 (10) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キノリル) オキシ]  
フェニル}—N’—(5—メチル—3—イソキサゾリル) ウレア、
- (11) 4—[(4—フルオロー—2—メチルインドール—5—イル) オキシ]—6  
—メトキシ—7—[3—(ピロリジン—1—イル) プロポキシ] キナゾリン、

(12) 6 - [2 - (メチルカルバモイル) フェニルスルファニル] - 3 - E -  
 [2 - (ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール、

(13) 5 - ((Z) - (5 - フルオロー-2-オキソ-1, 2 - ジヒドロ-3H-  
 インドール-3-イリデン) メチル) - N - ((2S) - 2 - ヒドロキシ-3 -  
 5 モルホリン-4-イルプロピル) - 2, 4 - ジメチル-1H-ピロール-3 -  
 カルボキサミド、

(14) 3 - ((キノリン-4-イルメチル) アミノ) - N - (4 - (トリフルオ  
 ロメトキシ) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、

(15) 6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - メチル-2 - フェニルアミノ  
 10 - 8H-ピリド[2, 3 - d]ピリミジン-7 - オン、

(16) 2 - ((1, 6 - ジヒドロ-6 - オキソ-ピリジン-3 - イルメチル) ア  
 ミノ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ピリジン-カル  
 ボキサミド、

(17) 4 - (4 - (4 - クロロフェニルアミノ) - フロ[2, 3 - d]ピリダ  
 15 ジン-7 - イルオキシメチル) - ピリジン-2 - カルボキシリック アシッド  
 メチルアミド、

(18) N - (3 - トリフルオロメチル-4 - クロロフェニル) - N' - (4 - (2  
 - メチルカルバモイルピリジン-4 - イル) オキシフェニル) ウレア、

(19) 4 - アミノ - 5 - フルオロー-3 - (6 - (4 - メチルピペラジン-1  
 20 - イル) - 1H-ベンズイミダゾール-2 - イル) - 1H-キノリン-2 - オ  
 ン、

(20) 4 - (4 - (1 - アミノ-1 - メチルエチル) - フェニル) - 2 - (4  
 - (2 - モルホリン-4 - イルエチル) - フェニルアミノ) - ピリミジン-  
 5 - カルボニトリル、

25 (21) [6 - [4 - [(4 - エチルピペラジン-1 - イル) メチル] フェニル]  
 - 7H-ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン-4 - イル] - ((R) - 1 - フェニ  
 ルエチル) アミン、

(22) 9 - (1 - メチルエトキシ) メチル-1 2 - (3 - ヒドロキシプロピル)

— 6 H, 7 H, 1 3 H—インデノ [2, 1—a] ピロロ [3, 4—c] カルバゾール—5—オン、

(23) N—(2, 4—ジフルオロフェニル) —N—{4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キノリル) —オキシ]—2—フルオロフェニル} ウレア、

5 (24) 5—[N—メチル—N—(4—オクタデシルオキシフェニル) アセチル] アミノ—2—メチルチオベンゾイック アシッド、

(25) N—[4—(3—アミノ—1 H—インダゾール—4—イル) フェニル] —N—(2—フルオロ—5—メチルフェニル) ウレア、

(26) 2—メチル—6—[2—(1—メチル—1 H—イミダゾール—2—イル) —チエノ [3, 2—b] ピリジン—7—イルオキシ] —ベンゾ [b] チオフェン—3—カルボキシリック アシッド メチルアミド、

(27) (R) —1—(4—(4—フルオロ—2—メチル—1 H—インドール—5—イルオキシ) —5—メチルピロロ [1, 2—f] [1, 2, 4] トリアジン—6—イルオキシ) プロパン—2—オール

15 および

(28) (S) —((R) —1—(4—(4—フルオロ—2—メチル—1 H—インドール—5—イルオキシ) —5—メチルピロロ [1, 2—f] [1, 2, 4] トリアジン—6—イルオキシ) プロパン—2—オール) 2—アミノプロパノエートからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 1 5 3 に記載の方法。

20 1 8 6. VEGF receptor kinase 阻害物質が、2C3 antibody、IMC-1121b、

IMC-18F1、IMC-1C11 および IMC-2C6 からなる群から選択される少なくとも1つの抗体である、請求項 1 5 3 に記載の方法。

1 8 7. 血管新生阻害物質が、抗 VEGF 抗体である、請求項 1 4 8 ~ 1 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

1 8 8. 血管新生阻害物質が、FGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 1 4 8 ~ 1 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

1 8 9. FGF receptor kinase 阻害物質が、1—[2—アミノ—6—(3, 5—

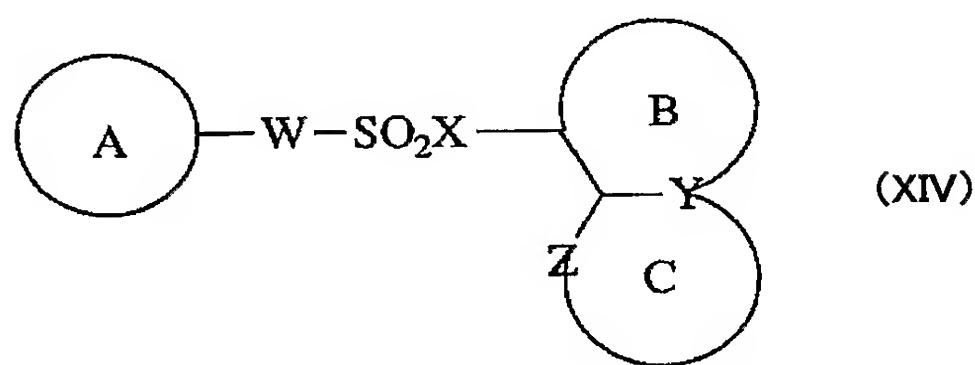
ジメトキシフェニル) - ピリド (2, 3-d) ピリミジン-7-イル] - 3-  
 tert-ブチルウレアおよび 1-tert-ブチル-3-[2-(3-ジメチルアミノ)  
 プロピルアミノ-6-(3, 5-ジメトキシフェニル) - ピリド (2, 3-d)  
 ピリミジン-7-イル] ウレアからなる群から選択される少なくとも 1 つの化  
 5 合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、  
 請求項 188 に記載の方法。

190. 血管新生阻害物質が、抗 FGF 抗体である、請求項 148 ~ 152 のい  
 ずれか一項に記載の方法。

191. スルホンアミド含有化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質とを患者  
 10 に投与することを特徴とする癌の予防もしくは治療方法および／または血管新  
 生阻害方法であって、

前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式 (XIV)



15 [式中、

A 環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

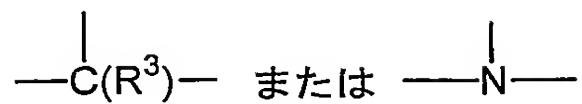
B 環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ  
 原子として窒素原子を 1 個含む不飽和 6 員ヘテロ環を、

20 C 環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を 1 または 2 個含む 5 員ヘテ  
 ロ環を、

W は、単結合または  $-CH=CH-$  を、

X は  $-N(R^1)$  - または酸素原子を、

Y は



を、

Zは—N (R<sup>2</sup>) —を意味し、

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して同一または異なって水素原  
5 子または低級アルキル基を、

意味する。]

で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれら  
の溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

- 10 (1 0) N— { 2—クロロ—4— [ (6, 7—ジメトキシ—4—キノリル) オキシ]  
フエニル} —N'— (5—メチル—3—イソキサゾリル) ウレア、  
(1 1) 4— [(4—フルオロー—2—メチルインドール—5—イル) オキシ] —6  
—メトキシ—7— [3— (ピロリジン—1—イル) プロポキシ] キナゾリン、  
(1 2) 6— [2— (メチルカルバモイル) フェニルスルファニル] —3—E—  
15 [2— (ピリジン—2—イル) エテニル] インダゾール、  
(1 3) 5— ((Z) — (5—フルオロー—2—オキソ—1, 2—ジヒドロ—3H—  
インドール—3—イリデン) メチル) —N— ((2S) —2—ヒドロキシ—3—  
モルホリン—4—イルプロピル) —2, 4—ジメチル—1H—ピロール—3—  
カルボキサミド、  
20 (1 4) 3— ((キノリン—4—イルメチル) アミノ) —N— (4— (トリフルオ  
ロメトキシ) フェニル) チオフェン—2—カルボキサミド、  
(1 5) 6— (2, 6—ジクロロフェニル) —8—メチル—2—フェニルアミノ  
—8H—ピリド[2, 3—d]ピリミジン—7—オン、  
(1 6) 2— ((1, 6—ジヒドロ—6—オキソ—ピリジン—3—イルメチル) ア  
25 ミノ) —N— (3— (トリフルオロメチル) フェニル) —3—ピリジン—カル  
ボキサミド、  
(1 7) 4— (4— (4—クロロ—フェニルアミノ) —フロ [2, 3—d]ピリダ

ジン-7-イルオキシメチル) -ピリジン-2-カルボキシリック アシッド  
メチルアミド、

(18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル)オキシフェニル)ウレア、

5 (19) 4-アミノ-5-フルオロー-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、

(20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル)-フェニルアミノ)-ピリミジン-10 5-カルボニトリル、

(21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニルエチル)アミン、

(22) 9-(1-メチルエトキシ)メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-15 6H,7H,13H-インデノ[2,1-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾール-5-オン、

(23) N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア、

(24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル)アセチル]20 アミノ-2-メチルチオベンゾイック アシッド、

(25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロー-5-メチルフェニル)ウレア、

(26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

(27) (R)-1-(4-(4-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール

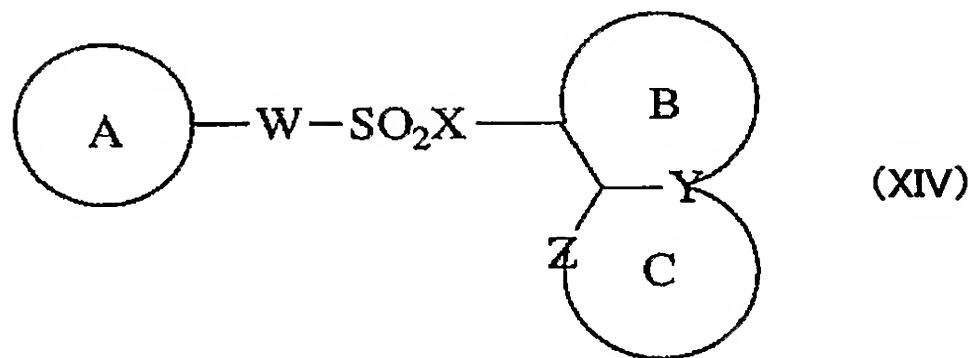
および

(28) (S) - ((R) - 1 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール) 2 - アミノプロパノエート  
からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に  
5 許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

192. スルホンアミド含有化合物と VEGF receptor kinase 阻害物質とを患者  
に投与することを特徴とする癌の予防もしくは治療方法および／または血管新  
生阻害方法であって、

10 前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式 (XIV)



[式中、

A 環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

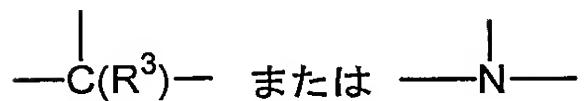
15 B 環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ  
原子として窒素原子を 1 個含む不飽和 6 員ヘテロ環を、

C 環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を 1 または 2 個含む 5 員ヘテ  
ロ環を、

W は、単結合または  $-CH=CH-$  を、

20 X は  $-N(R^1)$  または酸素原子を、

Y は



を、

Zは—N (R<sup>2</sup>) —を意味し、  
 ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、  
 意味する。]

5 で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

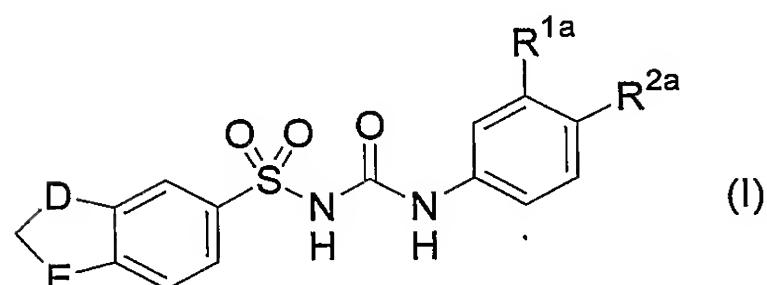
193. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項192に記載の方法。

194. スルホンアミド含有化合物が、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項191~193のいずれか一項に記載の方法。

195. 血管新生阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド含有化合物の使用であって、

20 前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式(I)

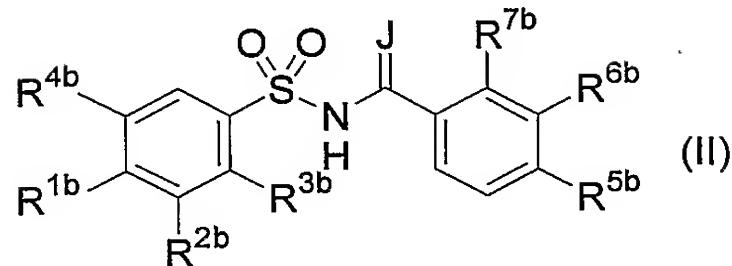


[式中、Eは、—O—、—N (CH<sub>3</sub>) —、—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—または—CH<sub>2</sub>O—を、Dは、—CH<sub>2</sub>—または—O—を、R<sup>1a</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を、R<sup>2a</sup>は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ

意味する。]

で表わされる化合物、

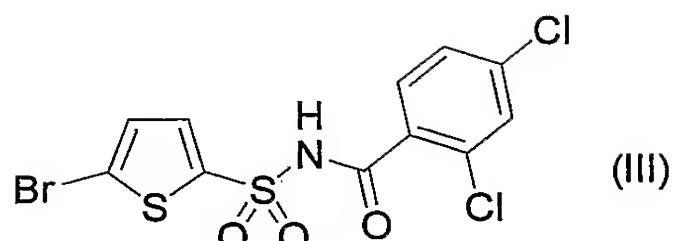
一般式 (II)



5 [式中、Jは、-O-または-NH-を、R<sup>1b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、R<sup>2b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-5</sub>アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、R<sup>3b</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を、R<sup>4b</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>3b</sup>およびR<sup>4b</sup>の少なくとも一つは、水素原子である）を、R<sup>5b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはニトロ基を、R<sup>6b</sup>は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>6b</sup>が置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基のとき、R<sup>5b</sup>は水素原子であり、R<sup>7b</sup>はハロゲン原子である）を、R<sup>7b</sup>は、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（但し、R<sup>5b</sup>またはR<sup>7b</sup>のいずれか一方が、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、あるいはR<sup>7b</sup>が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基である場合には、R<sup>5b</sup>またはR<sup>6b</sup>のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

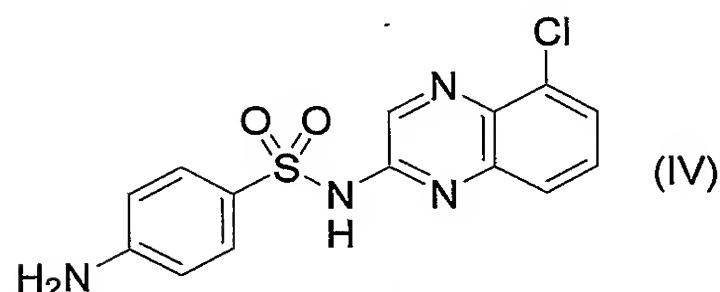
で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



5

で表わされる化合物からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

196. スルホンアミド含有化合物が、

10 N- [[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド、

N- [[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、

N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -4-クロロフェニルスルホンアミド、

15 N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド

および

2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン

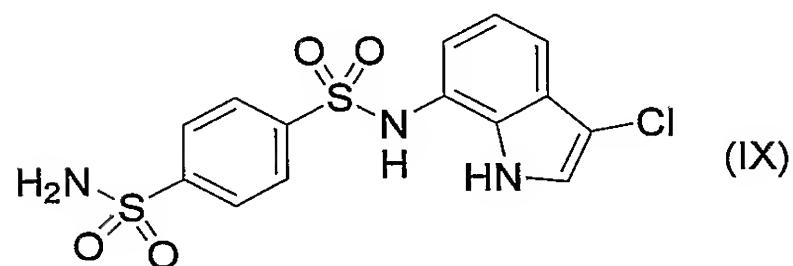
からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 195 記載の使用。

197. スルホンアミド含有化合物が、N- [[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドおよびN- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホ

ンアミドからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項195記載の使用。

198. スルホンアミド含有化合物が、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項195記載の使用。

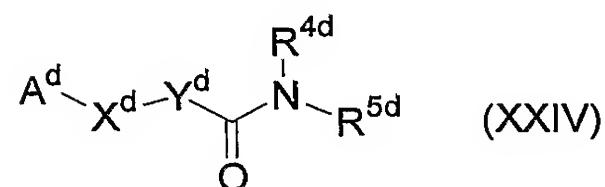
199. 血管新生阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のための式(IX)



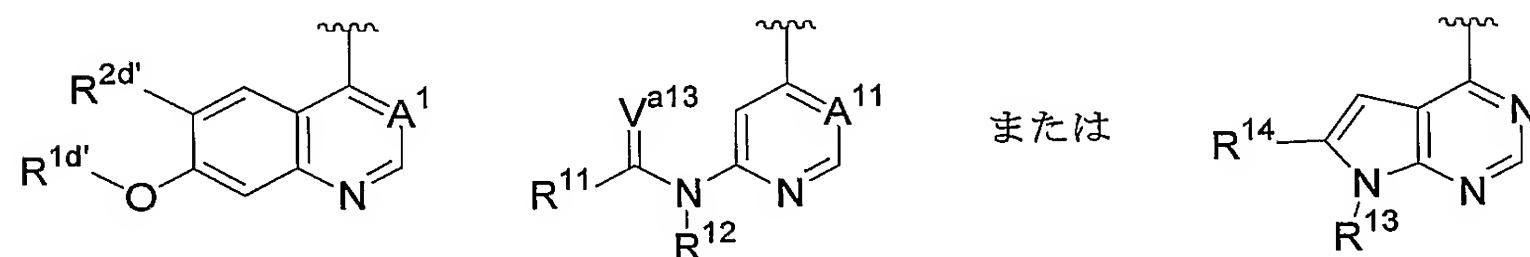
で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物の使用。

200. 血管新生阻害物質が、VEGF receptor kinase 阻害物質である、請求項195～199のいずれか一項に記載の使用。

201. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXIV)



15 [式 (XXIV) 中、 $\text{A}^d$  は、式



(式中、 $\text{R}^{1d'}$  は、式- $\text{V}^1-\text{V}^2-\text{V}^3$  (式中、 $\text{V}^1$  は置換基を有していてよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $\text{V}^2$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式- $\text{CONR}^{6d}$ -で表される基、式- $\text{SOR}_2\text{NR}^{6d}$ -で表される基、式- $\text{NR}^{6d}\text{SO}_2-$ で表される基、式- $\text{NR}^{6d}\text{CO}-$ で表される基または式- $\text{NR}^{6d}-$ で表される基を意味する (式中、 $\text{R}^{6d}$  は、水素原子、置換基を有していてよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてよい  $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $\text{V}^3$  は、水素原子、

置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する；

R<sup>2d</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO(NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>)で表される基(式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有置いてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する；

A<sup>1</sup>は、置換基を有置いてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R<sup>11</sup>は、水素原子、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有置いてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有置いてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有置いてもよいモノ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する；

R<sup>1-2</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

V<sup>a-1-3</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

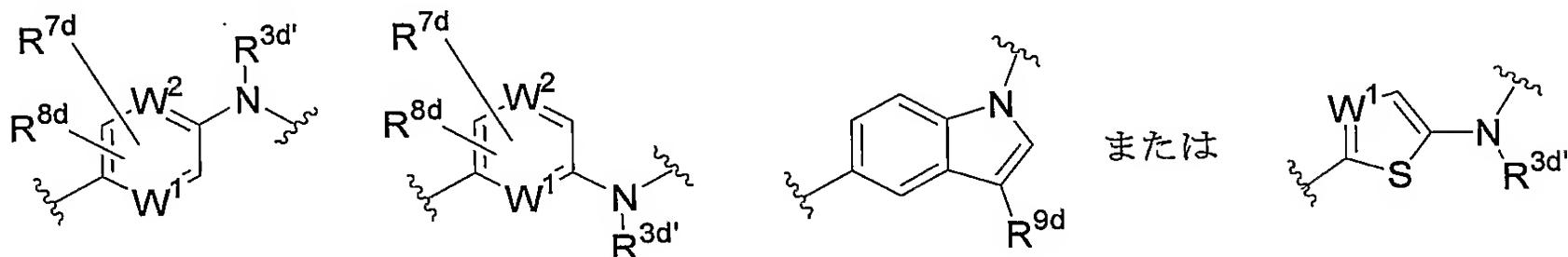
A<sup>1-1</sup>は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

5 R<sup>1-3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する；

10 R<sup>1-4</sup>は、式—V<sup>a-1-4</sup>—V<sup>a-1-5</sup>（式中、V<sup>a-1-4</sup>は、単結合またはカルボニル基を意味する；V<sup>a-1-5</sup>は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノ—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジ—C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する；

X<sup>d</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

Y<sup>d</sup>は、式



または

20 (式中、R<sup>3-d'</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

25 R<sup>7-d</sup>およびR<sup>8-d</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を

有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>9d</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

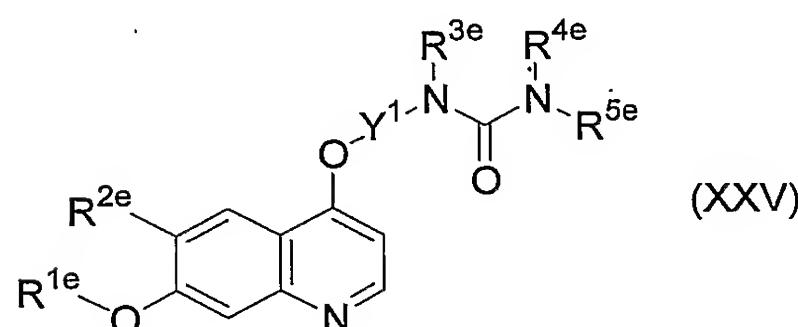
W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>4d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する】

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項200に記載の使用。

## 202. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXV)



[式 (XXV) 中、R<sup>1e</sup>は、式—V<sup>1e</sup>—V<sup>2e</sup>—V<sup>3e</sup>（式中、V<sup>1e</sup>は、置換基を有

してもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する；  $V^{2e}$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式—CONR<sup>6e</sup>—で表される基、式—SO<sub>2</sub>NR<sup>6e</sup>—で表される基、式—NR<sup>6e</sup>SO<sub>2</sub>—で表される基、式—NR<sup>6e</sup>CO—で表される基または式—NR<sup>6e</sup>—で表される基を意味する（式中、R<sup>6e</sup> は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。）；  $V^{3e}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。）で表される基を意味する；

$R^{2e}$  は、シアノ基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup> で表される基（式中、V<sup>e11</sup> は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5～10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； V<sup>e12</sup> は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有してもよい 3～10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。）で表される基を意味する；

Y<sup>1</sup> は、式



(式中、 $R^{7e}$ および $R^{8e}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい

5  $C_{1-6}$ アルコキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または式 $-C\text{O}N\text{V}^{e1}\text{V}^{e2}$  (式中、 $V^{e1}$ および $V^{e2}$ は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

10  $W^{1e}$ および $W^{2e}$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

$R^{3e}$ および $R^{4e}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有してもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；

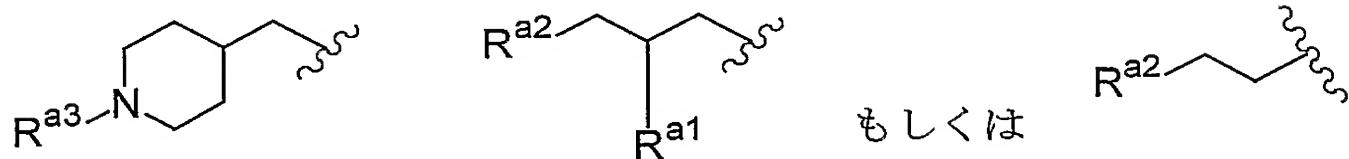
15  $R^5e$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項200に記載の使用。

203.  $R^{1e}$ が $C_{1-6}$ アルキル基（ただし、 $R^{1e}$ は $C_{1-6}$ アルキル基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ア

ミノ基、モノ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基およびジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい)である、請求項202に記載の使用。

204.  $R^{1e}$ がメチル基または式



(式中、 $R^{a3}$ はメチル基を意味する； $R^{a1}$ は水素原子または水酸基を意味する； $R^{a2}$ は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)で表される基である、請求項202に記載の使用。

10 205.  $R^{1e}$ がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項202に記載の使用。

206.  $R^{2e}$ がシアノ基または式-CONV<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup>で表される基(式中、 $V^{e11}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する； $V^{e12}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基または置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルコキシ基を意味する。)である、請求項202に記載の使用。

207.  $R^{2e}$ がシアノ基または式-CONHV<sup>e16</sup>で表される基(式中、 $V^{e16}$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ

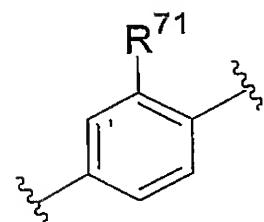
基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。ただし、V<sup>e16</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい。)である、請求項202に記載の使用。

208. R<sup>2e</sup>が式-CO NH V<sup>e17</sup>で表される基(式中、V<sup>e17</sup>は、水素原子、

5 C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を意味する。)である、請求項202に記載の使用。

209. R<sup>2e</sup>が式-CO NH V<sup>e18</sup>で表される基(式中、V<sup>e18</sup>は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)である、請求項202に記載の使用。

210. Y<sup>1</sup>が式



10

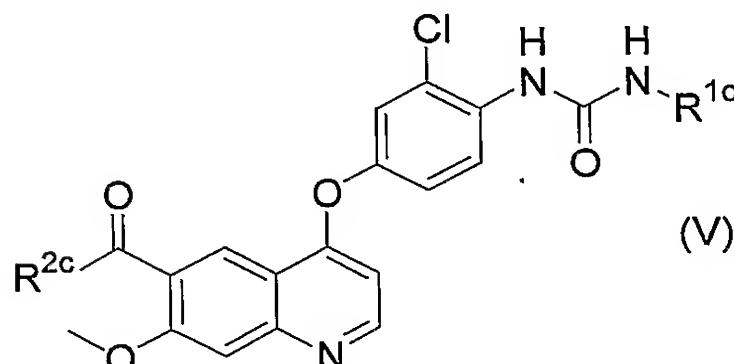
(式中、R<sup>71</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項202に記載の使用。

211. R<sup>3e</sup>およびR<sup>4e</sup>が水素原子である、請求項202に記載の使用。

212. R<sup>5e</sup>が水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>6-10</sub>アリール基(ただし、R<sup>5e</sup>は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい)である、請求項202に記載の使用。

213. R<sup>5e</sup>がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項202に記載の使用。

214. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式(V)



[式中、R<sup>1c</sup>は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、R<sup>2c</sup>は-NH<sub>2</sub>または-NHOCH<sub>3</sub>を意味する。]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 200 に記載の使用。

215. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オ

5 キシ—2—フルオロフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル) ウレア、

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—((1—メチル—4—ピペリジル)

メトキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—シクロプロピルウ

レア、

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒ

10 ドロキシプロピル) オキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—

·(4—フルオロフェニル) ウレア、

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロ

リジノ) プロピル) オキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—

(4—フルオロフェニル) ウレア、

15 4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキ  
シ)—7—(2—メトキシエトキシ)—6—キノリンカルボキサミド、

N 6—シクロプロピル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)

20 カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキ  
サミド、

N 6—(2—メトキシエチル)—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピル  
アミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリン  
カルボキサミド、

25 N 6—(2—フルオロエチル)—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピル  
アミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリン  
カルボキサミド、

N 6—メトキシ—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ) カルボ

ニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
N 6－エチル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
5 4－(3－フルオロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－メトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、  
4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－ヒドロキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、  
10 4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－((2 S)－2, 3－ジヒドロキシプロピル)オキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
4－(3－クロロ－4－(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
15 4－(3－クロロ－4－(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
N 6－メトキシ－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－エトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、  
20 4－(4－((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－メトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、  
N－(2－フルオロ－4－((6－カルバモイル－7－メトキシ－4－キノリル)オキシ)フェニル)－N'－シクロプロピルウレア、  
25 N 6－(2－ヒドロキシエチル)－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、  
4－(3－クロロ－4－(1－プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)

－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(c i s－2－フルオロ－シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－(2－メトキシエトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－(2－(4－モルフォリノ)エトキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(2－フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－((2 R) テトラヒドロ－2－フラニルメチル)－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－フルオロ－4－(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)－7－メトキシ－6－キノリンカルボキサミド、

4－(3－クロロ－4－(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2 R)－2－ヒドロキシ－3－(1－ピロリジノ)プロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2 R)－3－ジエチルアミノ－2－ヒドロキシプロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－((2 R)－3－ジエチルアミノ－2－ヒドロキシプロポキシ)－6－キノリンカルボキサミド、

N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－(((メチルアミノ)カルボニル)アミ

ノ) フェノキシ) —7— ((2R) —2—ヒドロキシ—3— (1—ピロリジ  
ノ) プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4— (3—クロロ—4— (((エチルアミノ) カルボニル) アミ

ノ) フェノキシ) —7— ((2R) —2—ヒドロキシ—3— (1—ピロリジ

5 ノ) プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4— (3—クロロ—4— (((メチルアミノ) カルボニル) アミ

ノ) フェノキシ) —7— ((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ) —6

—キノリンカルボキサミド、

N 6—メチル—4— (3—クロロ—4— (((エチルアミノ) カルボニル) アミ

10 ノ) フェノキシ) —7— ((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ) —6

—キノリンカルボキサミド、

N— (4— (6—シアノ—7— (2—メトキシエトキシ) —4—キノリル) オ

キシ—2—フルオロフェニル) —N'—シクロプロピルウレア、

N— (4— (6—シアノ—7— (3— (4—モルホリノ) プロポキシ) —4—

15 キノリル) オキシフェニル) —N'— (3— (メチルスルホニル) フェニル)

ウレア、

4— (4— ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) —7—

メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

4— (3—フルオロ—4— ((2—フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノ

20 フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

N 6— (2—エトキシエチル) —4— (3—クロロ—4— (((メチルアミノ)

カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキ

サミド、

4— (4— (3—エチルウレイド) —3—フルオロフェノキシ) —7—メト

25 キシキノリン—6—カルボキシリック アシッド (2—シアノエチル) ア

ミド

および

N— (4— (6— (2—シアノエチル) カルバモイル—7—メトキシ—4—キ

ノリル) オキシー 2-フルオロフェニル) -N' -シクロプロピルウレアからなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 200 に記載の使用。

216. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

5 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
4-(3-クロロ-4-(エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-  
-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ) カルボ  
ニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、  
10 4-(3-クロロ-4-(メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-  
-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

および

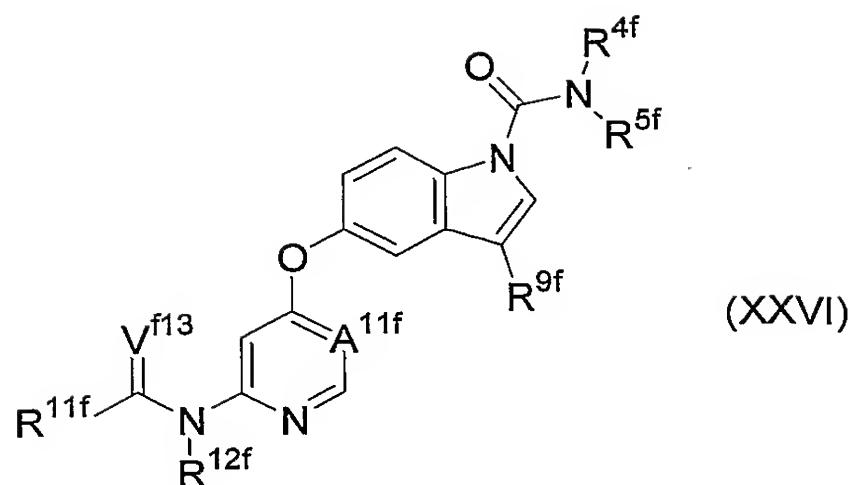
15 N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ) カルボニル) ア  
ミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 200 に記載の使用。

217. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 200 に記載の使用。

218. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 200 に記載の使用。

25 219. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXVI)



[式 (XXVI) 中、R<sup>11f</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する；

R<sup>12f</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

V<sup>f13</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

A<sup>11f</sup>は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R<sup>4f</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

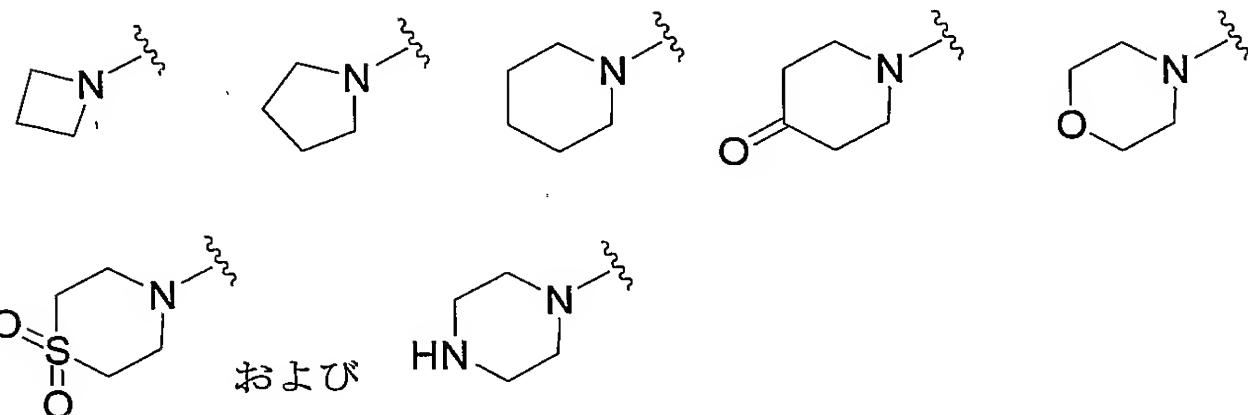
R<sup>5f</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；

$R^{9f}$  は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する】

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 200 に記載の使用。

5 220.  $R^{11f}$  が置換基を有していてもよい 3 ~ 10 員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノー $C_{1-6}$  アルキルアミノ基である、請求項 219 に記載の使用。

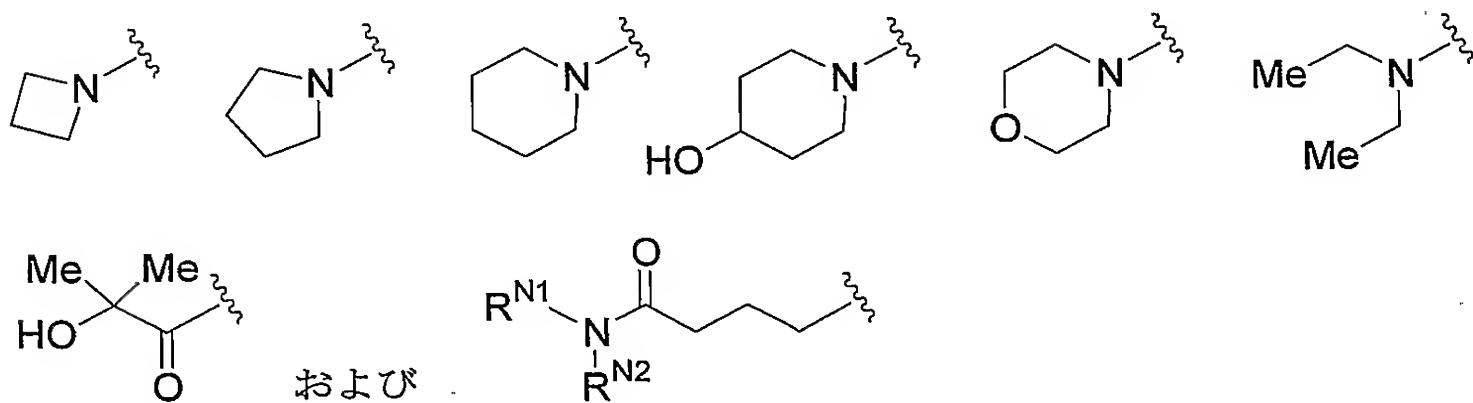
221.  $R^{11f}$  が以下の置換基群から選ばれる 1 以上の置換基を有していてもよい式



10 で表される基からなる群から選ばれるいずれか 1 の基である、請求項 219 に記載の使用。

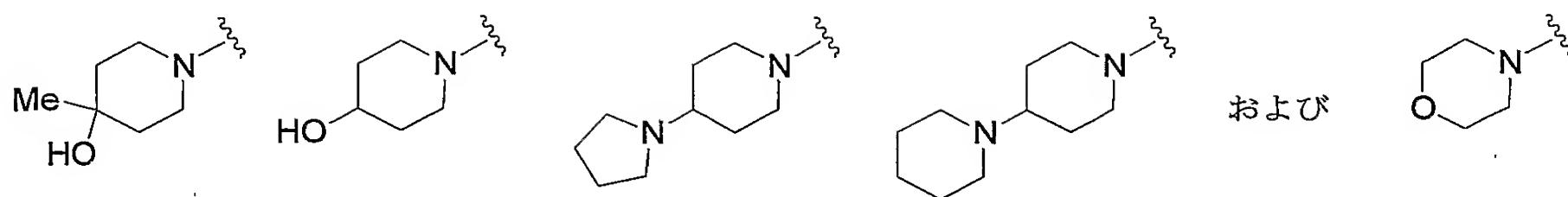
#### [置換基群]

水酸基、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、式



15 で表される基（式中、 $R^{N1}$  および  $R^{N2}$  はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。）

222.  $R^{11f}$  が式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基である、請求項219に記載の使用。

223.  $R^{12f}$ が水素原子である、請求項219に記載の使用。

5 224.  $V^{f13}$ が酸素原子である、請求項219に記載の使用。

225.  $A^{11f}$ が炭素原子である、請求項219に記載の使用。

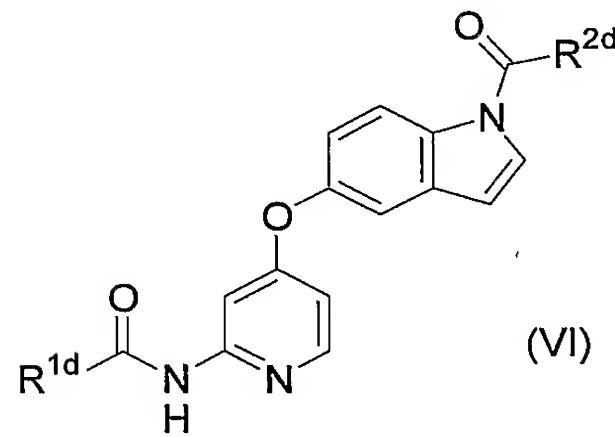
226.  $R^{4f}$ が水素原子である、請求項219に記載の使用。

227.  $R^{5f}$ が $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基である、請求項219に記載の使用。

10 228.  $R^{5f}$ がメチル基である、請求項219に記載の使用。

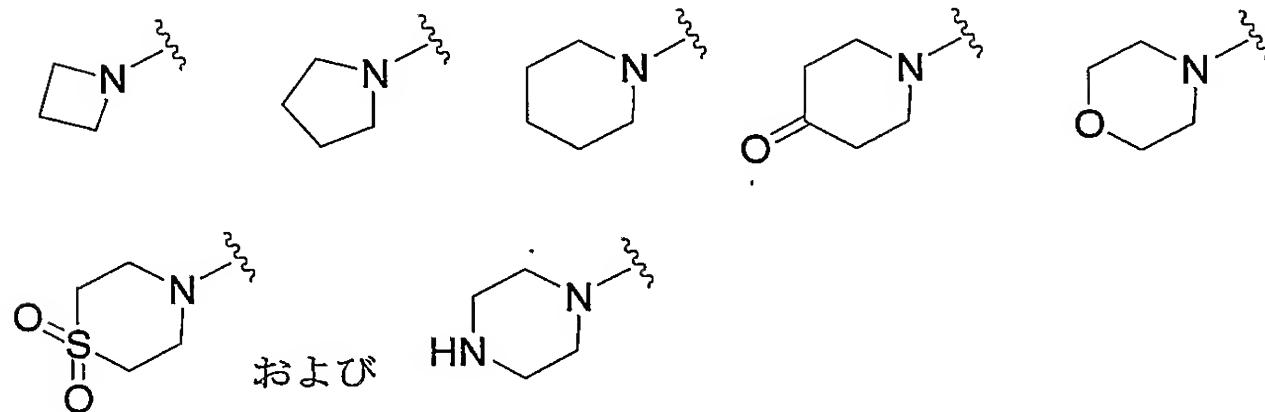
229.  $R^{9f}$ が水素原子である、請求項219に記載の使用。

230. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式(VI)



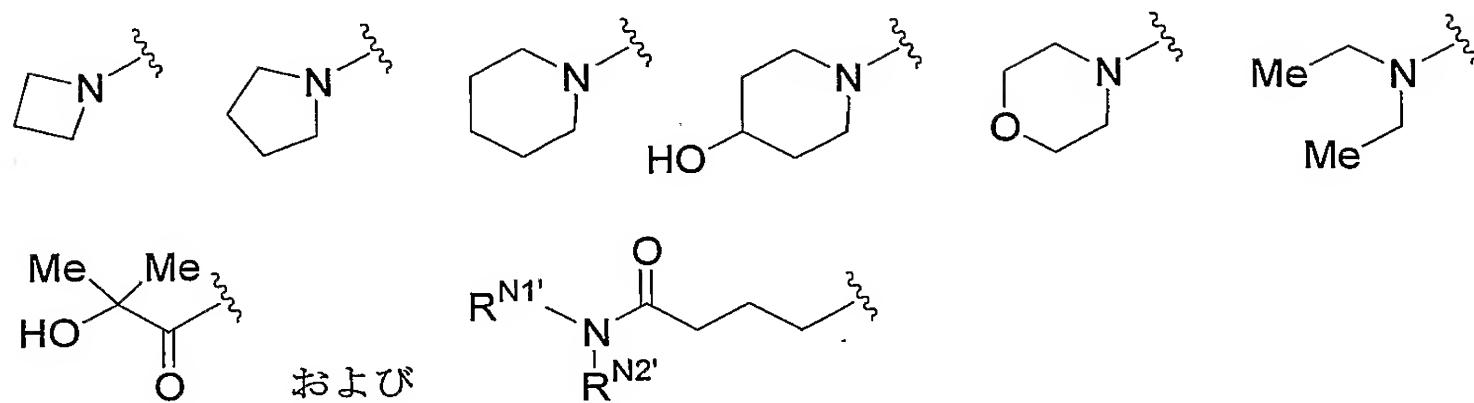
[式中、 $R^{1d}$ は、置換基群 $\alpha$ から選ばれる1以上の置換基を有していてもよ

15 い次式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基を意味し、 $R^{2d}$ は $-NHR^{3d}$ (式中、 $R^{3d}$ はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。)

を意味する。ただし、置換基群 $\alpha$ とは、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、ならびに次式



で表される基（式中、R<sup>N1</sup>およびR<sup>N2</sup>はそれぞれ独立して水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキル基を意味する。）の群を意味する。】

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項200に記載の使用。

### 2.3.1. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

5 - (2 - (((4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 1 - カルボン酸 メチルアミド、

N1 - メチル - 5 - (2 - ((4 - ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ - 4 - ピリジル) オキシ - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド、

15 N1 - メチル - 5 - (2 - (((4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド、

N1 - メチル - 5 - (2 - (((4 - (ピペリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) カルボニル) アミノ) ピリジン - 4 - イルオキシ) - 1 H - 1 - インドールカルボキサミド

20 および

N4 - (4 - (1 - (メチルアミノ) カルボニル - 1 H - 5 - インドリル) オキシ - 2 - ピリジル) - 4 - モルホリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項200に記載の使用。

232. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

(1) N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]キナゾリン-4-アミン、

5 (2) N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]キナゾリン-4-アミン、

(3) 3-[(2, 4-ジメチルピロール-5-イル)メチレン]-2-インドリノン、

(4) (Z)-3-(2, 4-ジメチル-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-1H-ピロール-3-イル)-プロピオニック アシッド、

(5) 5-(5-フルオロー-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキシリック アシッド (2-ジエチルアミノエチル)アミド、

15 (6) N, N-ジメチルグリシン 3-{5, 6, 7, 13-テトラヒドロ-9-[(1-メチルエトキシ)メチル]-5-オキソ-12H-インデノ(2, 1-

a) ピロロ(3, 4-c)カルバゾール-12-イル}プロピルエステル、

(7) 3-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-ベンジルオキシ)-5-[3-(4-ピロリジン-1-イル-ブチル)-ウレイド]-イソチアゾール-4-カルボキシリック アシッド アミド、

20 (8) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

(9) 1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、

(10) N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-メチル-3-イソキサゾリル)ウレア、

25 (11) 4-[(4-フルオロー-2-メチルインドール-5-イル)オキシ]-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン、

(12) 6-[2-(メチルカルバモイル)フェニルスルファニル]-3-E-

[2-(ピリジン-2-イル)エテニル]インダゾール、

(13) 5-((Z)-5-フルオロー-2-オキソ-1, 2-ジヒドロー-3H-インドール-3-イリデン)メチル)-N-((2S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルプロピル)-2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、

(14) 3-((キノリン-4-イルメチル)アミノ)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)チオフェン-2-カルボキサミド、

(15) 6-(2, 6-ジクロロフェニル)-8-メチル-2-フェニルアミノ-8H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン、

(16) 2-((1, 6-ジヒドロー-6-オキソ-ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-ピリジン-カルボキサミド、

(17) 4-(4-(4-クロロフェニルアミノ)-フロ[2, 3-d]ピリダジン-7-イルオキシメチル)-ピリジン-2-カルボキシリックアシッドメチルアミド、

(18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル)オキシフェニル)ウレア、

(19) 4-アミノ-5-フルオロー-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、

20

(20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル、

25

(21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-((R)-1-フェニルエチル)アミン、

(22) 9-(1-メチルエトキシ)メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H, 7H, 13H-インデノ[2, 1-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾー

ルー 5- オン、

(23) N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N'- {4-[ (6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) -オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、

(24) 5-[N-メチル-N- (4-オクタデシルオキシフェニル) アセチル] 5  
アミノ-2-メチルチオベンゾイック アシッド、

(25) N- [4- (3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル) フェニル]  
-N'- (2-フルオロ-5-メチルフェニル) ウレア、

(26) 2-メチル-6- [2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)  
-チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ] -ベンゾ [b] チオフェ  
10 ン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

(27) (R)-1- (4- (4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5  
-イルオキシ) -5-メチルピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] トリアジン-  
6-イルオキシ) プロパン-2-オール

および

15 (28) (S)-((R)-1- (4- (4-フルオロ-2-メチル-1H-インド  
ール-5-イルオキシ) -5-メチルピロロ [1, 2-f] [1, 2, 4] ト  
リ  
アジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール) 2-アミノプロパノエート  
からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に  
許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 200 に記載の使用。

20 233. VEGF receptor kinase 阻害物質が、2C3 antibody、IMC-1121b、  
IMC-18F1、IMC-1C11 および IMC-2C6 からなる群から選択される少なくとも  
1 つの抗体である、請求項 200 に記載の使用。

234. 血管新生阻害物質が、抗 VEGF 抗体である、請求項 195 ~ 199 のい  
ずれか一項に記載の使用。

25 235. 血管新生阻害物質が、FGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 1  
95 ~ 199 のいずれか一項に記載の使用。

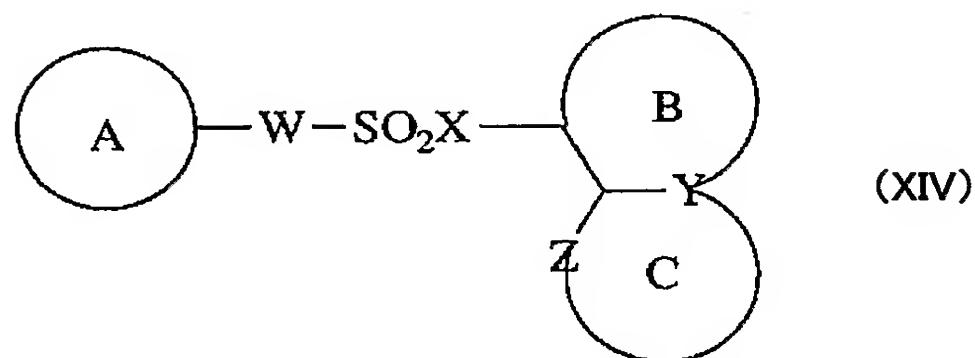
236. FGF receptor kinase 阻害物質が、1- [2-アミノ-6- (3, 5-  
ジメトキシフェニル) -ピリド (2, 3-d) ピリミジン-7-イル] -3-

tert-ブチルウレアおよび1-tert-ブチル-3-[2-(3-ジメチルアミノ)プロピルアミノ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-イル]ウレアからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、  
5 請求項235に記載の使用。

237. 血管新生阻害物質が、抗FGF抗体である、請求項195~199のいずれか一項に記載の使用。

238. VEGF receptor kinase阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド含有化合物の使用であつて、  
10 前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式(XIV)



[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

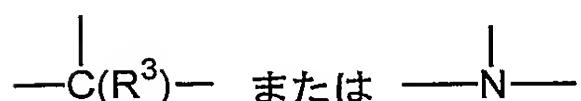
15 B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

Wは、単結合または-CH=CH-を、

20 Xは-N(R<sup>1</sup>)-または酸素原子を、

Yは



を、

Zは—N (R<sup>2</sup>) —を意味し、

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、  
意味する。]

5 で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

(10) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キノリル) オキシ]フェニル}—N'—(5—メチル—3—イソキサゾリル) ウレア、

10 (11) 4—[(4—フルオロー—2—メチルインドール—5—イル) オキシ]—6—メトキシ—7—[3—(ピロリジン—1—イル) プロポキシ] キナゾリン、

(12) 6—[2—(メチルカルバモイル) フェニルスルファニル]—3—E—[2—(ピリジン—2—イル) エテニル] インダゾール、

15 (13) 5—((Z)—(5—フルオロー—2—オキソ—1, 2—ジヒドロ—3H—インドール—3—イリデン) メチル)—N—((2S)—2—ヒドロキシ—3—モルホリン—4—イルプロピル)—2, 4—ジメチル—1H—ピロール—3—カルボキサミド、

(14) 3—((キノリン—4—イルメチル) アミノ)—N—(4—(トリフルオロメトキシ) フェニル) チオフェン—2—カルボキサミド、

20 (15) 6—(2, 6—ジクロロフェニル)—8—メチル—2—フェニルアミノ—8H—ピリド[2, 3-d]ピリミジン—7—オン、

(16) 2—((1, 6—ジヒドロ—6—オキソ—ピリジン—3—イルメチル) アミノ)—N—(3—(トリフルオロメチル) フェニル)—3—ピリジン—カルボキサミド、

25 (17) 4—(4—(4—クロロフェニルアミノ) —フロ[2, 3-d]ピリダジン—7—イルオキシメチル)—ピリジン—2—カルボキシリック アシッドメチルアミド、

(18) N—(3—トリフルオロメチル—4—クロロフェニル)—N'—(4—(2

—メチルカルバモイルピリジン-4-イル) オキシフェニル) ウレア、  
 (19) 4-アミノ-5-フルオロー-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オン、

5 (20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル) フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル) フェニルアミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、

(21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニルエチル) アミン、

(22) 9-(1-メチルエトキシ) メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H, 7H, 13H-インデノ[2, 1-a]ピロロ[3, 4-c]カルバゾール-5-オン、

(23) N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) -オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア、

(24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル) アセチル]アミノ-2-メチルチオベンゾイック アシッド、

(25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル) フェニル]-N-(2-フルオロー-5-メチルフェニル) ウレア、

20 (26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ]ベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

(27) (R)-1-(4-(4-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール

および

(28) (S)-(R)-1-(4-(4-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリ

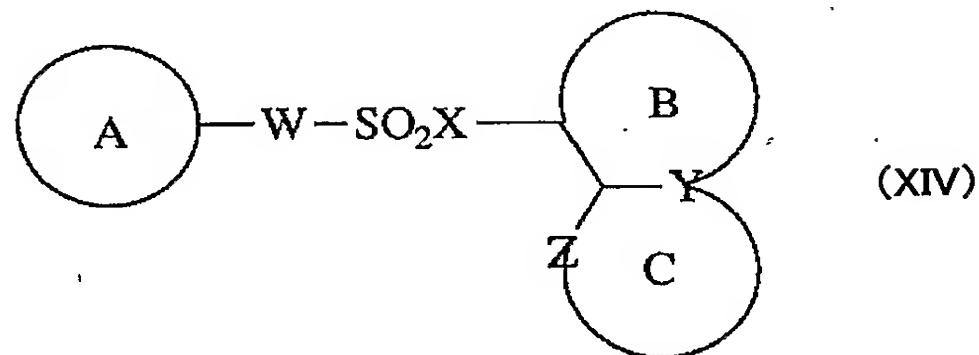
アジン-6-イルオキシ) プロパン-2-オール) 2-アミノプロパノエートからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

239. VEGF receptor kinase 阻害物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造

5 のためのスルホンアミド含有化合物の使用であって、

前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式 (XIV)



[式中、

10 A環は、置換基を有していてよい、単環式または二環式芳香環を、

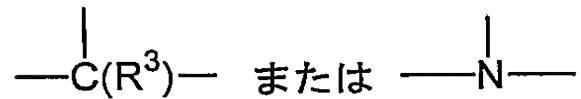
B環は、置換基を有していてよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

15 Wは、単結合または $-CH=CH-$ を、

Xは $-N(R^1)$ または酸素原子を、

Yは



を、

20 Zは $-N(R^2)$ を意味し、

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、

意味する。]

で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

240. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 239 に記載の使用。

241. スルホンアミド含有化合物が、N — (3 — シアノ — 4 — メチル — 1H — インドール — 7 —イル) — 3 — シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 238 ~ 240 のいずれか一項に記載の使用。

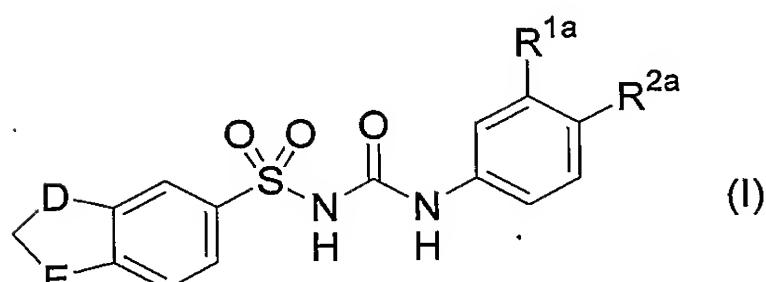
242. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 195、199、238 および 239 のいずれか一項に記載の使用。

243. 医薬組成物が、血管新生阻害用医薬組成物である、請求項 195、199、238 および 239 のいずれか一項に記載の使用。

244. 血管新生阻害物質とともに患者に投与されることを特徴とするスルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物であって、

20 前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式(I)

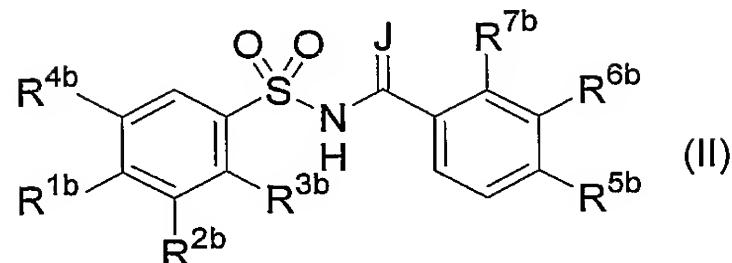


[式中、E は、—O—、—N(CH<sub>3</sub>)—、—CH<sub>2</sub>—、—CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>—または—CH<sub>2</sub>O—を、D は、—CH<sub>2</sub>—または—O—を、R<sup>1a</sup> は、水素原子またはハロゲン原子を、R<sup>2a</sup> は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ

意味する。]

で表わされる化合物、

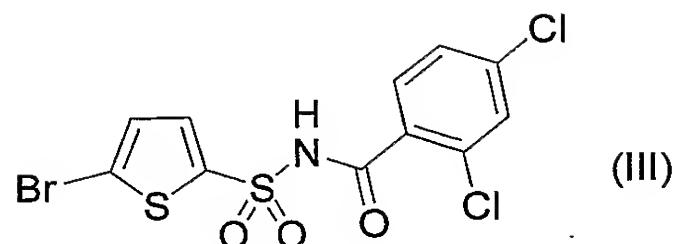
一般式 (II)



5 [式中、 J は、 -O- または -NH- を、 R<sup>1b</sup> は、 水素原子、 ハロゲン原子、 置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、 置換基を有していてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、 置換基を有していてもよい C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基、 置換基を有していてもよい C<sub>2-5</sub> アルコキシカルボニル基、 ニトロ基、 アジド基、 -O(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 水酸基、 フェニル基、 置換基を有するフェニル基、 ピリジニル基、 チエニル基、 フリル基、 キノリニル基またはトリアゾール基を、 R<sup>2b</sup> は、 水素原子、 ハロゲン原子、 シアノ基、 置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、 置換基を有していてもよい C<sub>2-5</sub> アルコキシカルボニル基、 置換基を有していてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、 置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 R<sup>3b</sup> は、 水素原子または置換基を有していてもよい C<sub>1-4</sub> アルコキシ基を、 R<sup>4b</sup> は、 水素原子または置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基（但し、 R<sup>3b</sup> および R<sup>4b</sup> の少なくとも一つは、 水素原子である）を、 R<sup>5b</sup> は、 水素原子、 ハロゲン原子、 置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基またはニトロ基を、 R<sup>6b</sup> は、 水素原子、 ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基（但し、 R<sup>6b</sup> が置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基のとき、 R<sup>5b</sup> は水素原子であり、 R<sup>7b</sup> はハロゲン原子である）を、 R<sup>7b</sup> は、 ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基（但し、 R<sup>5b</sup> または R<sup>7b</sup> のいずれか一方が、 置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基であるか、 あるいは R<sup>7b</sup> が、 ハロゲン原子または置換基を有していてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基である場合には、 R<sup>5b</sup> または R<sup>6b</sup> のいずれか一方が、 水素原子である）をそれぞれ意味する。]

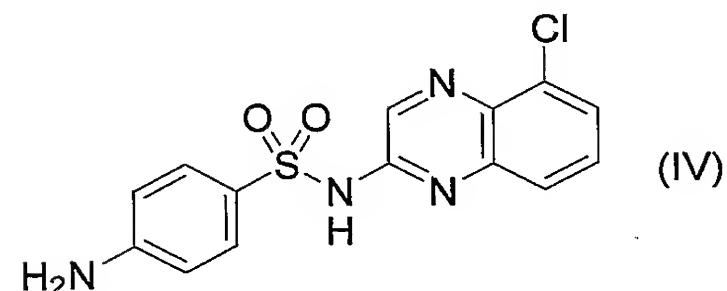
で表わされる化合物、

式 (III)



で表わされる化合物および

式 (IV)



5

で表わされる化合物からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

245. スルホンアミド含有化合物が、

10 N- [[(4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド、

N- [[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、

N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -4-クロロフェニルスルホンアミド、

15 N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド

および

2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン

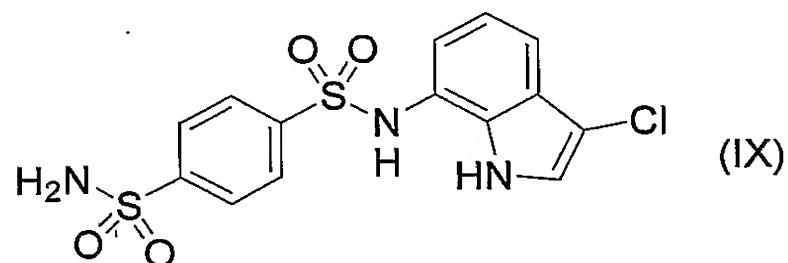
からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項244記載の医薬組成物。

246. スルホンアミド含有化合物が、N- [[(3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドお

およびN-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項244記載の医薬組成物。

5 247. スルホンアミド含有化合物が、N-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項244記載の医薬組成物。

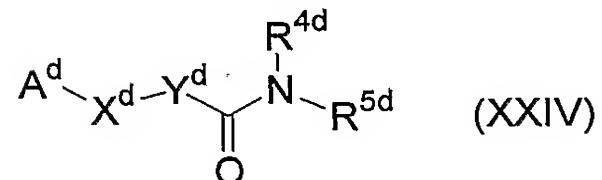
248. 血管新生阻害物質とともに患者に投与されることを特徴とする式(IX)



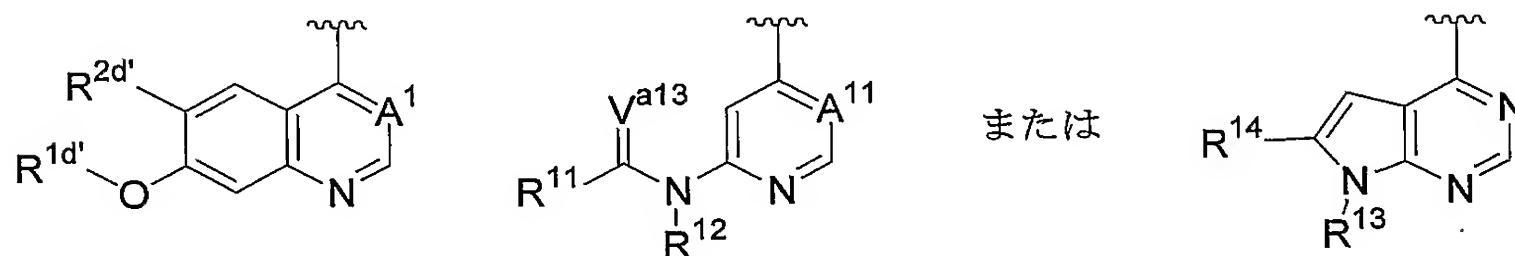
10 で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含む医薬組成物。

249. 血管新生阻害物質が、VEGF receptor kinase 阻害物質である、請求項244～248のいずれか一項に記載の医薬組成物。

250. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXIV)



15 [式 (XXIV) 中、 $\text{A}^d$  は、式



(式中、 $\text{R}^{1d'}$  は、式-V<sup>1</sup>-V<sup>2</sup>-V<sup>3</sup> (式中、V<sup>1</sup>は置換基を有していてよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基を意味する; V<sup>2</sup>は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式-CO NR<sup>6d</sup>-で表される基、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>6d</sup>-で表される基、式-NR<sup>6d</sup>SO<sub>2</sub>-で表される基、式-NR<sup>6d</sup>CO-で表される基または式-NR<sup>6d</sup>-で表される基を意味する (式中、R<sup>6d</sup>は、水素原子、置換基を有していてよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基

5 を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する。); V<sup>3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。)で表される基を意味する;

10 R<sup>2d'</sup>は、シアノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式-CO(NV<sup>a11</sup>V<sup>a12</sup>)で表される基(式中、V<sup>a11</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する; V<sup>a12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有置いてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基または置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)で表される基を意味する;

15

A<sup>1</sup>は、置換基を有置いてもよい炭素原子または窒素原子を意味する;

20 R<sup>11</sup>は、水素原子、置換基を有置いてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有置いてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有置いてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有置いてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有置いてもよい5~10員ヘテロアリール基、置換基を有置いてもよい3~10員非芳香族ヘテロ環式基また

25

は置換基を有していてもよいモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する；

R<sup>1-2</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

V<sup>a1-3</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

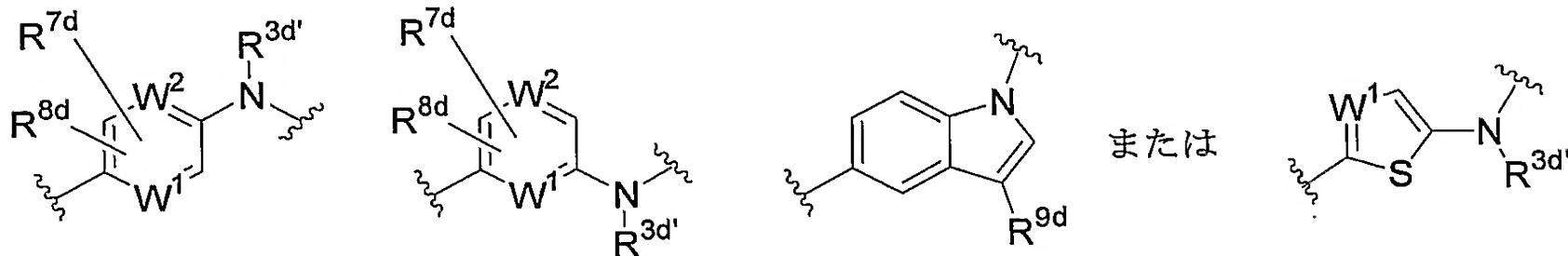
5 A<sup>1-1</sup>は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R<sup>1-3</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基を意味する；

10 R<sup>1-4</sup>は、式—V<sup>a1-4</sup>—V<sup>a1-5</sup>（式中、V<sup>a1-4</sup>は、単結合またはカルボニル基を意味する；V<sup>a1-5</sup>は、水素原子、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、アミノ基、置換基を有していてもよいモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、置換基を有していてもよいジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、ホルミル基、カルボキシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する。）で表される基を意味する；

X<sup>d</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

Y<sup>d</sup>は、式



20

(式中、R<sup>3d'</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

25

R<sup>7d</sup>およびR<sup>8d</sup>は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、

ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>d1</sup>V<sup>d2</sup>（式中、V<sup>d1</sup>およびV<sup>d2</sup>は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>9d</sup>は、水素原子、ハロゲン原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

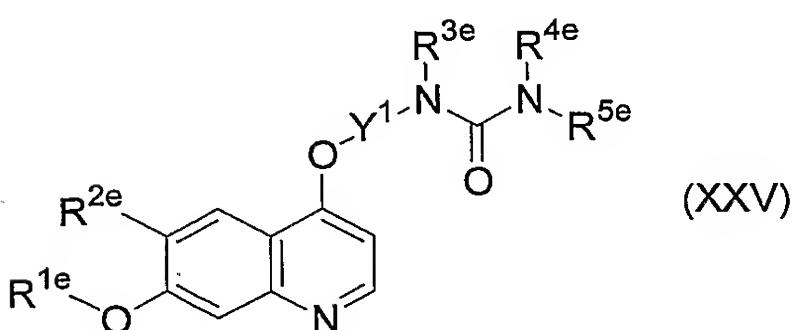
W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基を意味する；

R<sup>4d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5d</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項249に記載の医薬組成物。

## 251. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXV)



[式 (XXV) 中、 $R^{1e}$  は、式 $-V^{1e}-V^{2e}-V^{3e}$  (式中、 $V^{1e}$  は、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する;  $V^{2e}$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、カルボニル基、スルフィニル基、スルホニル基、式 $-CONR^{6e}-$  で表される基、式 $-SO_2NR^{6e}-$  で表される基、式 $-NR^{6e}SO_2-$  で表される基、式 $-NR^{6e}CO-$  で表される基または式 $-NR^{6e}-$  で表される基を意味する (式中、 $R^{6e}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基を意味する。);  $V^{3e}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する。) で表される基を意味する;

$R^{2e}$  は、シアノ基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、カルボキシル基、置換基を有してもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式 $-CONV^{e11}V^{e12}$  で表される基 (式中、 $V^{e11}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基を意味する;  $V^{e12}$  は、水素原子、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有してもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有してもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有してもよい 5~10 員ヘテロアリール基、置換基を有してもよい 3~10 員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有してもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有してもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基を意味する;

$Y^1$  は、式



または

(式中、 $R^{7e}$  および  $R^{8e}$  は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、ホルミル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基または式—CONV<sup>e1</sup>V<sup>e2</sup> (式中、 $V^{e1}$  および  $V^{e2}$  は、それぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する；

$W^{1e}$  および  $W^{2e}$  は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) で表される基を意味する；

$R^{3e}$  および  $R^{4e}$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する；

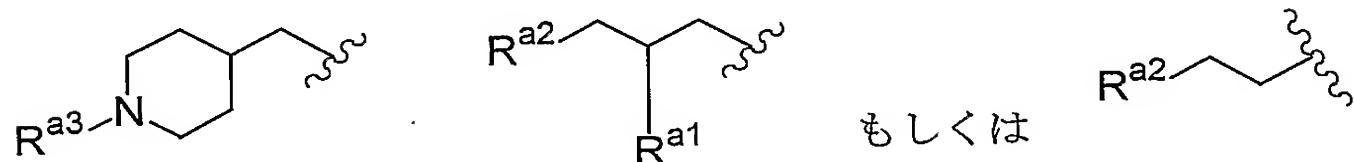
$R^{5e}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい 3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 249 に記載の医薬組成物。

252.  $R^{1e}$  が  $C_{1-6}$  アルキル基 (ただし、 $R^{1e}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基を有してい

てもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、C<sub>1～6</sub>アルコキシ基、アミノ基、モノ-C<sub>1～6</sub>アルキルアミノ基およびジ-C<sub>1～6</sub>アルキルアミノ基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有してもよい)である、請求項251に記載の医薬組成物。

5. 253. R<sup>1e</sup>がメチル基または式



(式中、R<sup>a3</sup>はメチル基を意味する；R<sup>a1</sup>は水素原子または水酸基を意味する；R<sup>a2</sup>は、メトキシ基、エトキシ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。)で表される基である、請求項251に記載の医薬組成物。

254. R<sup>1e</sup>がメチル基または2-メトキシエチル基である、請求項251に記載の医薬組成物。

255. R<sup>2e</sup>がシアノ基または式-CO<sub>e</sub>V<sup>e11</sup>V<sup>e12</sup>で表される基(式中、V<sup>e11</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有してもよいC<sub>6～10</sub>アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基を意味する；V<sup>e12</sup>は、水素原子、置換基を有してもよいC<sub>1～6</sub>アルキル基、置換基を有してもよいC<sub>2～6</sub>アルケニル基、置換基を有してもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルキル基、置換基を有してもよいC<sub>6～10</sub>アリール基、置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有してもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基、水酸基、置換基を有してもよいC<sub>1～6</sub>アルコキシ基または置換基を有してもよいC<sub>3～8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。)である、請求項251に記載の医薬組成物。

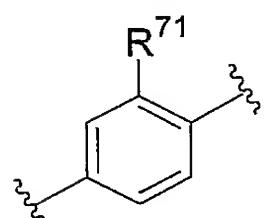
256. R<sup>2e</sup>がシアノ基または式-CO<sub>e</sub>NH<sub>e</sub>V<sup>e16</sup>で表される基(式中、V<sup>e16</sup>

は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基またはC<sub>3-8</sub>シクロアルコキシ基を意味する。ただし、V<sup>e16</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい。)である、請求項251に記載の医薬組成物。

5 257. R<sup>2e</sup>が式—CONHV<sup>e17</sup>で表される基(式中、V<sup>e17</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を意味する。)である、請求項251に記載の医薬組成物。

10 258. R<sup>2e</sup>が式—CONHV<sup>e18</sup>で表される基(式中、V<sup>e18</sup>は、水素原子、メチル基またはメトキシ基を意味する。)である、請求項251に記載の医薬組成物。

259. Y<sup>1</sup>が式



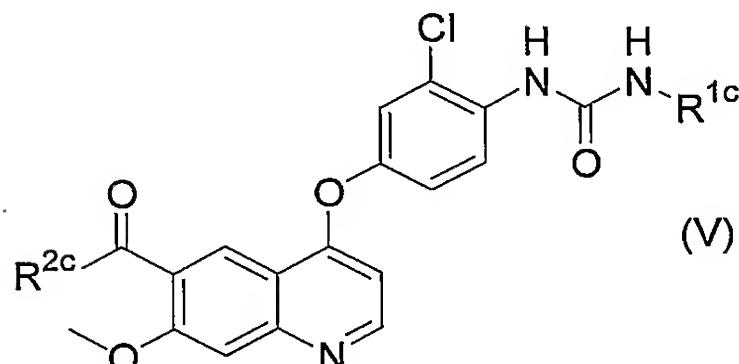
(式中、R<sup>71</sup>は、水素原子またはハロゲン原子を意味する。)で表される基である、請求項251に記載の医薬組成物。

15 260. R<sup>3e</sup>およびR<sup>4e</sup>が水素原子である、請求項251に記載の医薬組成物。

261. R<sup>5e</sup>が水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基またはC<sub>6-10</sub>アリール基(ただし、R<sup>5e</sup>は、ハロゲン原子およびメタンスルホニル基からなる群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよい)である、請求項251に記載の医薬組成物。

20 262. R<sup>5e</sup>がメチル基、エチル基またはシクロプロピル基である、請求項251に記載の医薬組成物。

263. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式(V)



[式中、R<sup>1c</sup>は水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基またはシクロプロピル基を意味し、R<sup>2c</sup>は-NH<sub>2</sub>または-NHOCH<sub>3</sub>を意味する。]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項249に記載の医薬組成物。

5 264. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、  
 N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア、

10

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

15

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

20

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N-6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

25

N-6-(2-メトキシエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N-6-(2-フルオロエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

カルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - エチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - フルオロー - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

10 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ((2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) オキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

15 4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、

20 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - エトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

4 - (4 - (シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド、

25 N - (2 - フルオロー - 4 - ((6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ) フェニル) - N' - シクロプロピルウレア、

N 6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリ

ンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(1-プロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)

-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(c i s-2-フルオローシクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルフォリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-((2 R) テトラヒドロ-2-フラニルメチル)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-フルオロ-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド、

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2 R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシ

プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
 N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—((2R) —2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ) プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
 5 N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—((2R) —2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ) プロポキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
 N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
 10 N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—((1—メチル—4—ピペリジル) メトキシ) —6—キノリンカルボキサミド、  
 N —(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ) —4—キノリル) オキシ—2—フルオロフェニル) —N'—シクロプロピルウレア、  
 15 N —(4—(6—シアノ—7—(3—(4—モルホリノ) プロポキシ) —4—キノリル) オキシフェニル) —N'—(3—(メチルスルホニル) フェニル) ウレア、  
 4—(4—((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
 20 4—(3—フルオロ—4—((2—フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
 N 6—(2—エトキシエチル) —4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、  
 25 4—(4—(3—エチルウレイド) —3—フルオロフェノキシ) —7—メトキシキノリン—6—カルボキシリック アシッド (2—シアノエチル) アミド

および

N—(4—(6—(2—シアノエチル)カルバモイル—7—メトキシ—4—ギノリル)オキシ—2—フルオロフェニル)—N'—シクロプロピルウレアからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項249に記載の医薬組成物。

265. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

10 4—(3—クロロ—4—(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

N6—メトキシ—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、

15 4—(3—クロロ—4—(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

および

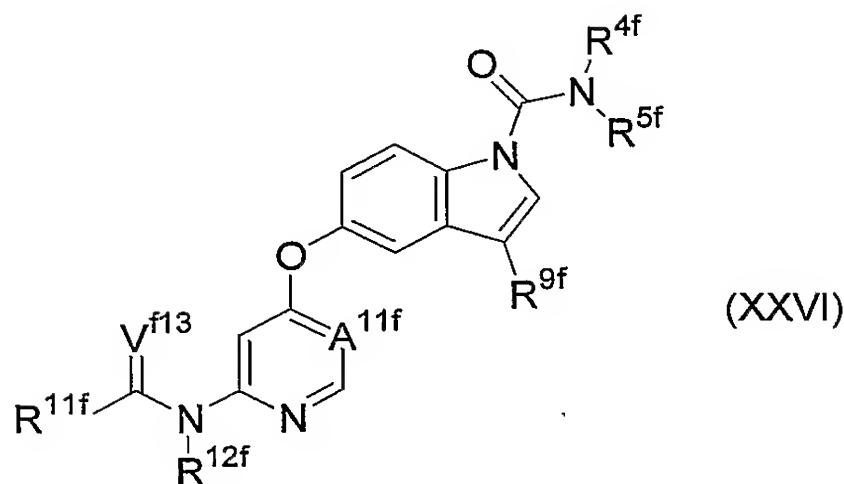
N6—メトキシ—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項249に記載の医薬組成物。

266. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項249に記載の医薬組成物。

267. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4—(3—クロロ—4—(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項249に記載の医薬組成物。

## 268. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式 (XXVI)



[式 (XXVI) 中、R<sup>11f</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基を意味する；

R<sup>12f</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

V<sup>13f</sup>は、酸素原子または硫黄原子を意味する；

A<sup>11f</sup>は、置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；

R<sup>4f</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基または置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基を意味する；

R<sup>5f</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基または置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基

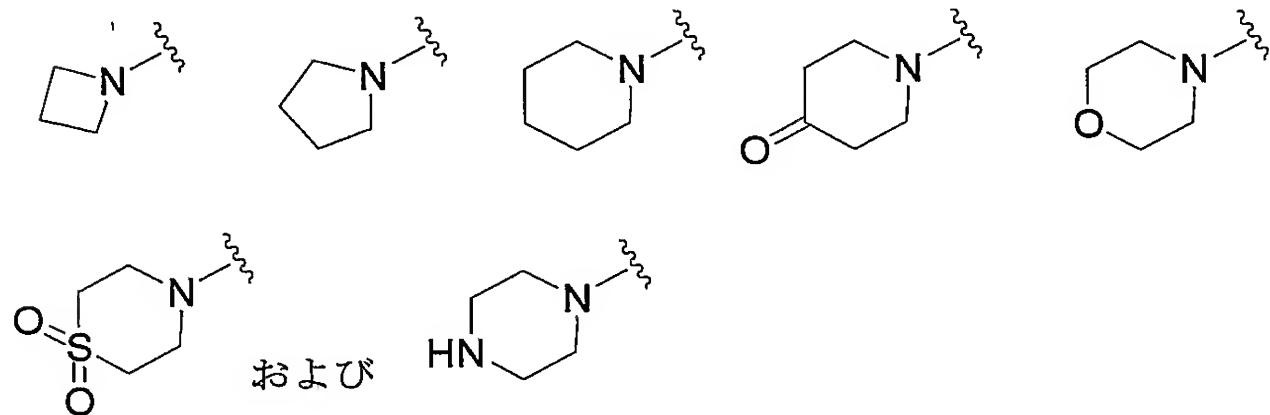
を意味する；

R<sup>9f</sup>は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する】

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの  
5 溶媒和物である、請求項249に記載の医薬組成物。

269. R<sup>11f</sup>が置換基を有していてもよい3～10員非芳香族ヘテロ環式基または置換基を有していてもよいモノーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基である、請求項2  
68に記載の医薬組成物。

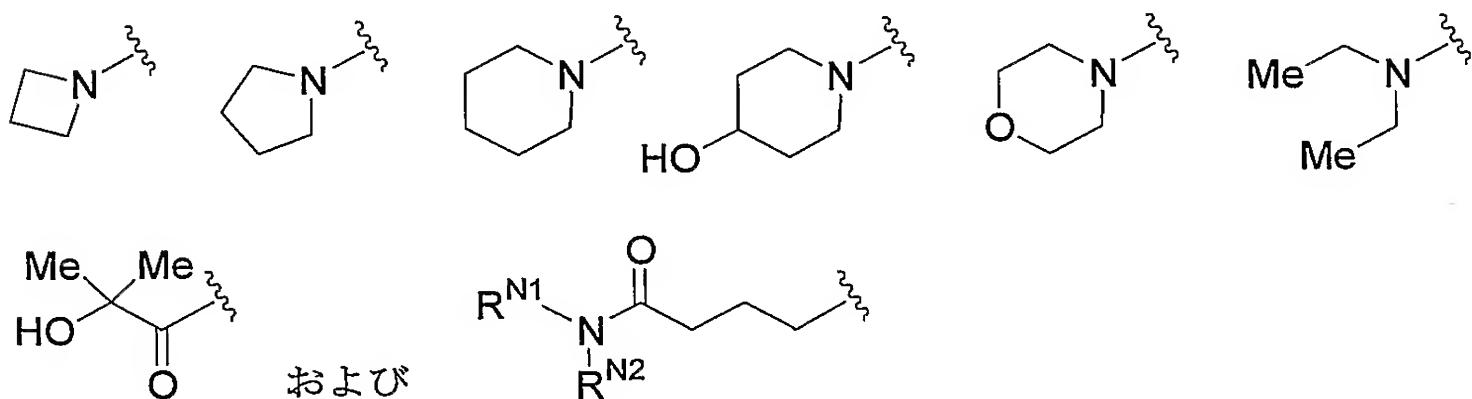
270. R<sup>11f</sup>が以下の置換基群から選ばれる1以上の置換基を有していてもよ  
10 い式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基である、請求項268  
に記載の医薬組成物。

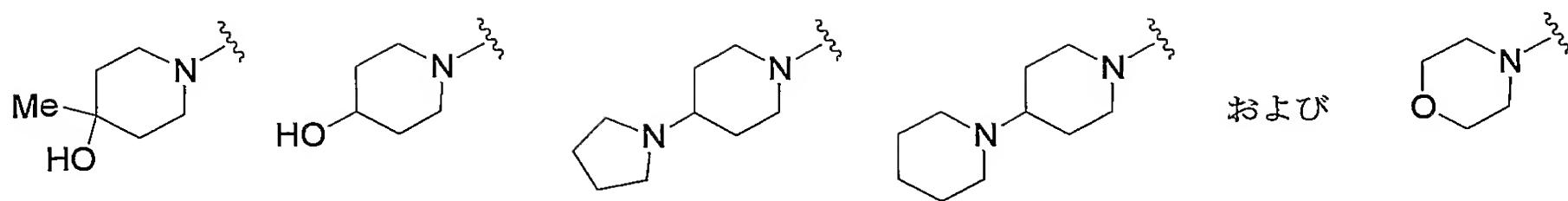
[置換基群]

15 水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、式



で表される基（式中、R<sup>N1</sup>およびR<sup>N2</sup>はそれぞれ独立して水素原子または置  
換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）

271. R<sup>11f</sup>が式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基である、請求項268に記載の医薬組成物。

272.  $R^{12f}$ が水素原子である、請求項268に記載の医薬組成物。

5 273.  $V^{f13}$ が酸素原子である、請求項268に記載の医薬組成物。

274.  $A^{11f}$ が炭素原子である、請求項268に記載の医薬組成物。

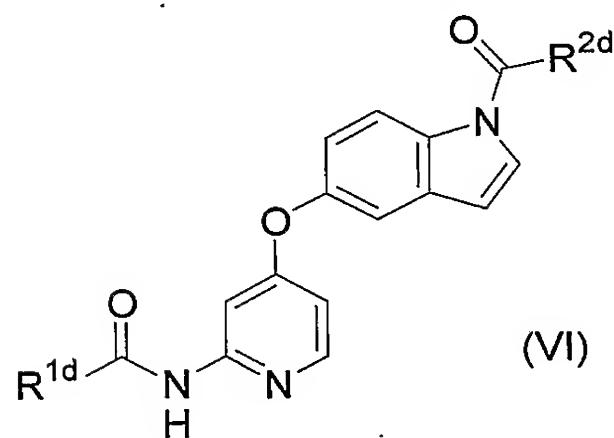
275.  $R^{4f}$ が水素原子である、請求項268に記載の医薬組成物。

276.  $R^{5f}$ が $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基である、請求項268に記載の医薬組成物。

10 277.  $R^{5f}$ がメチル基である、請求項268に記載の医薬組成物。

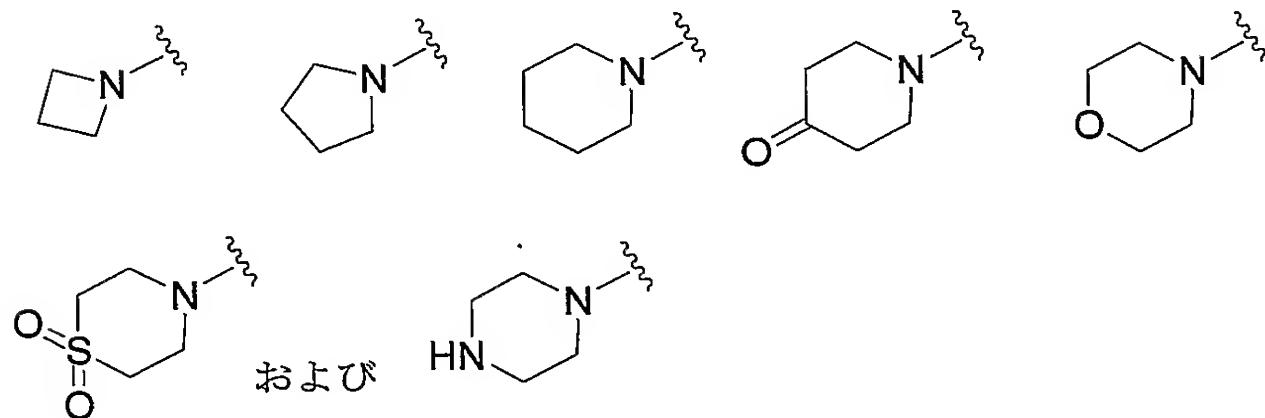
278.  $R^{9f}$ が水素原子である、請求項268に記載の医薬組成物。

279. VEGF receptor kinase 阻害物質が、一般式(VI)



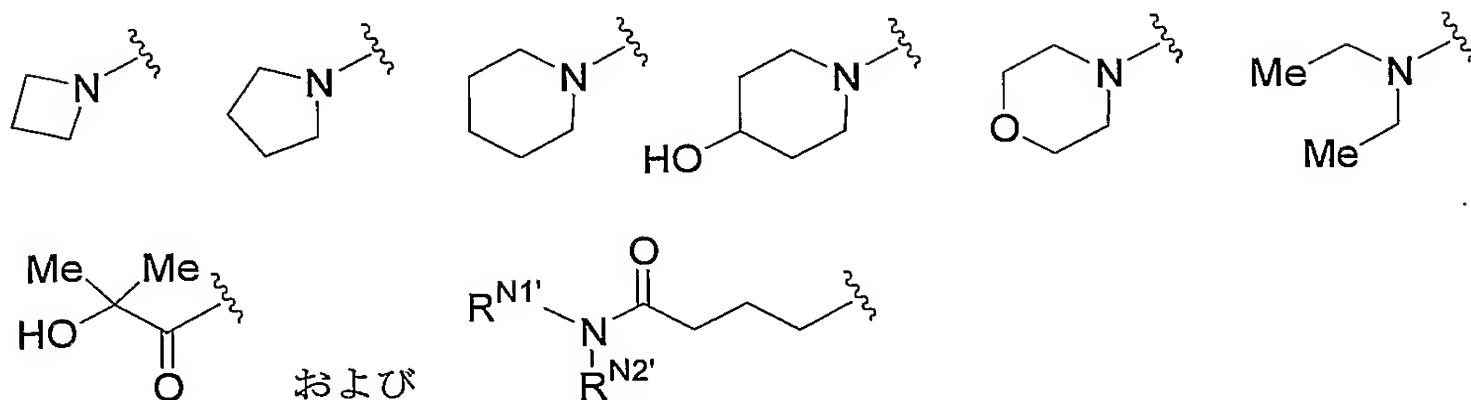
[式中、 $R^{1d}$ は、置換基群 $\alpha$ から選ばれる1以上の置換基を有していてもよ

15 い次式



で表される基からなる群から選ばれるいずれか1の基を意味し、 $R^{2d}$ は $-NHR^{3d}$ (式中、 $R^{3d}$ はメチル基、エチル基またはシクロプロピル基を意味する。)

を意味する。ただし、置換基群 $\alpha$ とは、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、ならびに次式



で表される基（式中、R<sup>N1</sup>およびR<sup>N2</sup>はそれぞれ独立して水素原子またはC<sub>1</sub>–<sub>6</sub>アルキル基を意味する。）の群を意味する。]

で表される化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項249に記載の医薬組成物。

280. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

5 – (2 – (((4 – ヒドロキシ – 4 – メチルピペリジン – 1 – イル) カルボニル) アミノ) ピペリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – インドール – 1 – カルボン酸 メチルアミド、

N1 – メチル – 5 – (2 – ((4 – ヒドロキシピペリジノ) カルボニル) アミノ – 4 – ピリジル) オキシ – 1 H – 1 – インドールカルボキサミド、

N1 – メチル – 5 – (2 – (((4 – (ピロリジン – 1 – イル) ピペリジン – 1 – イル) カルボニル) アミノ) ピペリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – 1 – インドールカルボキサミド、

N1 – メチル – 5 – (2 – (((4 – (ピペリジン – 1 – イル) ピペリジン – 1 – イル) カルボニル) アミノ) ピペリジン – 4 – イルオキシ) – 1 H – 1 – インドールカルボキサミド

および

N4 – (4 – (1 – (メチルアミノ) カルボニル – 1 H – 5 – インドリル) オキシ – 2 – ピリジル) – 4 – モルホリンカルボキサミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項249に記載の医薬組

成物。

281. VEGF receptor kinase 阻害物質が、

(1) N—(4—ブロモ—2—フルオロフェニル)—6—メトキシ—7—[2—  
(1H—1, 2, 3—トリアゾール—1—イル) エトキシ] キナゾリン—4—

5 アミン、

(2) N—(4—ブロモ—2—フルオロフェニル)—6—メトキシ—7—[(1—  
メチルピペリジン—4—イル) メトキシ] キナゾリン—4—アミン、

(3) 3—[(2, 4—ジメチルピロール—5—イル) メチレン]—2—インドリ  
ノン、

10 (4) (Z)—3—(2, 4—ジメチル—5—(2—オキソ—1, 2—ジヒドロイ  
ンドール—3—イリデンメチル)—1H—ピロール—3—イル) —プロピオニ  
ック アシッド、

(5) 5—(5—フルオロ—2—オキソ—1, 2—ジヒドロインドール—3—イ  
リデンメチル)—2, 4—ジメチル—1H—ピロール—3—カルボキシリック  
15 アシッド (2—ジエチルアミノエチル) アミド、

(6) N, N—ジメチルグリシン 3—{5, 6, 7, 13—テトラヒドロー—9—  
[(1—メチルエトキシ) メチル]—5—オキソ—12H—インデノ (2, 1—  
a) ピロロ (3, 4—c) カルバゾール—12—イル} プロピルエステル、

(7) 3—(4—ブロモ—2, 6—ジフルオロ—ベンジルオキシ)—5—[3—  
20 (4—ピロリジン—1—イル—ブチル) —ウレイド] —イソチアゾール—4—

カルボキシリック アシッド アミド、

(8) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キナゾリニル) オキ  
シ] フェニル} —N'—プロピルウレア、

(9) 1—(4—クロロアニリノ)—4—(4—ピリジルメチル) フタラジン、

25 (10) N—{2—クロロ—4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キノリル) オキシ]  
フェニル} —N'—(5—メチル—3—イソキサゾリル) ウレア、

(11) 4—[(4—フルオロ—2—メチルインドール—5—イル) オキシ]—6—  
メトキシ—7—[3—(ピロリジン—1—イル) プロポキシ] キナゾリン、

(12) 6 - [2 - (メチルカルバモイル) フェニルスルファニル] - 3 - E -  
[2 - (ピリジン-2-イル) エテニル] インダゾール、

(13) 5 - ((Z) - (5 - フルオロー-2-オキソ-1, 2 - ジヒドロ-3H-  
インドール-3-イリデン) メチル) - N - ((2S) - 2 - ヒドロキシ-3 -  
モルホリン-4-イルプロピル) - 2, 4 - ジメチル-1H-ピロール-3 -  
カルボキサミド、

(14) 3 - ((キノリン-4-イルメチル) アミノ) - N - (4 - (トリフルオ  
ロメトキシ) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、

(15) 6 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 8 - メチル-2 - フェニルアミノ  
- 8H - ピリド[2, 3 - d]ピリミジン-7 - オン、

(16) 2 - ((1, 6 - ジヒドロ-6 - オキソ-ピリジン-3 - イルメチル) ア  
ミノ) - N - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ピリジン-カル  
ボキサミド、

(17) 4 - (4 - (4 - クロロフェニルアミノ) - フロ[2, 3 - d]ピリダ  
ジン-7 - イルオキシメチル) - ピリジン-2 - カルボキシリック アシッド  
メチルアミド、

(18) N - (3 - トリフルオロメチル-4 - クロロフェニル) - N' - (4 - (2  
- メチルカルバモイルピリジン-4 - イル) オキシフェニル) ウレア、

(19) 4 - アミノ - 5 - フルオロー-3 - (6 - (4 - メチルピペラジン-1  
- イル) - 1H - ベンズイミダゾール-2 - イル) - 1H - キノリン-2 - オ  
ン、

(20) 4 - (4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) - フェニル) - 2 - (4  
- (2 - モルホリン-4 - イルエチル) - フェニルアミノ) - ピリミジン-  
5 - カルボニトリル、

(21) [6 - [4 - [(4 - エチルピペラジン-1 - イル) メチル] フェニル]  
- 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン-4 - イル] - ((R) - 1 - フェニ  
ルエチル) アミン、

(22) 9 - (1 - メチルエトキシ) メチル-1 2 - (3 - ヒドロキシプロピル)

—6H, 7H, 13H—インデノ[2, 1—a]ピロロ[3, 4—c]カルバゾール—5—オン、

(23) N—(2, 4—ジフルオロフェニル)—N’—{4—[(6, 7—ジメトキシ—4—キノリル) —オキシ]—2—フルオロフェニル} ウレア、

5 (24) 5—[N—メチル—N—(4—オクタデシルオキシフェニル) アセチル] アミノ—2—メチルチオベンゾイック アシッド、

(25) N—[4—(3—アミノ—1H—インダゾール—4—イル) フェニル] —N’—(2—フルオロ—5—メチルフェニル) ウレア、

10 (26) 2—メチル—6—[2—(1—メチル—1H—イミダゾール—2—イル) —チエノ[3, 2—b]ピリジン—7—イルオキシ]—ベンゾ[b]チオフェン—3—カルボキシリック アシッド メチルアミド、

(27) (R) —1—(4—(4—フルオロ—2—メチル—1H—インドール—5—イルオキシ) —5—メチルピロロ[1, 2—f][1, 2, 4]トリアジン—6—イルオキシ) プロパン—2—オール

15 および

(28) (S) —((R) —1—(4—(4—フルオロ—2—メチル—1H—インドール—5—イルオキシ) —5—メチルピロロ[1, 2—f][1, 2, 4]トリアジン—6—イルオキシ) プロパン—2—オール) 2—アミノプロパノエートからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項249に記載の医薬組成物。

282. VEGF receptor kinase 阻害物質が、2C3 antibody、IMC-1121b、IMC-18F1、IMC-1C11 および IMC-2C6 からなる群から選択される少なくとも1つの抗体である、請求項249に記載の医薬組成物。

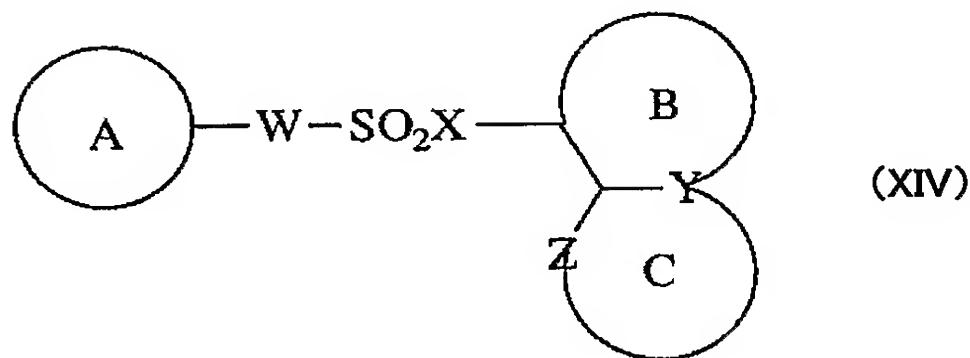
283. 血管新生阻害物質が、抗 VEGF 抗体である、請求項244～248のいずれか一項に記載の医薬組成物。

284. 血管新生阻害物質が、FGF receptor kinase 阻害物質である、請求項244～248のいずれか一項に記載の医薬組成物。

285. FGF receptor kinase 阻害物質が、1-[2-アミノ-6-(3, 5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2, 3-d)ピリミジン-7-イル]-3-tert-ブチルウレアおよび1-tert-ブチル-3-[2-(3-ジメチルアミノ)プロピルアミノ-6-(3, 5-ジメトキシフェニル)-ピリド(2, 3-d)ピリミジン-7-イル]ウレアからなる群から選択される少なくとも1つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項284に記載の医薬組成物。

286. 血管新生阻害物質が、抗 FGF 抗体である、請求項244～248のいずれか一項に記載の医薬組成物。

287. VEGF receptor kinase 阻害物質とともに患者に投与されることを特徴とするスルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物であって、前記スルホンアミド含有化合物が、  
一般式 (XIV)



15 [式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

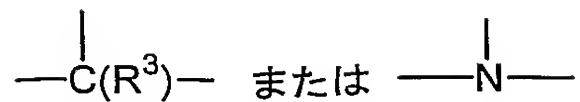
B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

20 C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

Wは、単結合または $-CH=CH-$ を、

Xは $-N(R^1)$ または酸素原子を、

Yは



を、

$Z$  は  $-\text{N}(\text{R}^2)-$  を意味し、

ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、  
5 意味する。]

で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

- (1 0)  $\text{N}-(2\text{-クロロ}-4-[[(6, 7\text{-ジメトキシ}-4\text{-キノリル) オキシ}]$   
 フェニル}  $\text{---N'}-(5\text{-メチル}-3\text{-イソキサゾリル})$  ウレア、
- (1 1)  $4-[[(4\text{-フルオロ}-2\text{-メチルインドール}-5\text{-イル) オキシ}] - 6$   
 -メトキシ-7- [3- (ピロリジン-1-イル) プロポキシ] キナゾリン、
- (1 2)  $6-[2-(\text{メチルカルバモイル}) \text{フェニルスルファニル}] - 3\text{-E-}$   
 15  $[2-(\text{ピリジン-2-イル}) \text{エテニル}]$  インダゾール、
- (1 3)  $5-(\text{Z})-(5\text{-フルオロ}-2\text{-オキソ}-1, 2\text{-ジヒドロ}-3\text{H-}$   
 インドール-3-イリデン) メチル  $\text{---N-}((2S)-2\text{-ヒドロキシ}-3-$   
 モルホリン-4-イルプロピル) -2, 4-ジメチル-1H-ピロール-3-  
 カルボキサミド、
- (1 4)  $3-((\text{キノリン}-4\text{-イルメチル}) \text{アミノ})\text{---N-}(4-(\text{トリフルオ}$   
 ロメトキシ) フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド、
- (1 5)  $6-(2, 6\text{-ジクロロフェニル})-8\text{-メチル}-2\text{-フェニルアミノ}$   
 $-8\text{H-ピリド}[2, 3-d]\text{ピリミジン-7-オン、}$
- (1 6)  $2-((1, 6\text{-ジヒドロ}-6\text{-オキソ-}1\text{-ピリジン}-3\text{-イルメチル}) \text{ア}$   
 25  $\text{ミノ})\text{---N-}(3-(\text{トリフルオロメチル}) \text{フェニル})-3\text{-ピリジン-カル}$   
 ボキサミド、
- (1 7)  $4-(4-(4\text{-クロロフェニルアミノ})\text{-フロ}[2, 3-d]\text{ピリダ$

ジン-7-イルオキシメチル) -ピリジン-2-カルボキシリック アシッド  
メチルアミド、

(18) N-(3-トリフルオロメチル-4-クロロフェニル)-N'-(4-(2-メチルカルバモイルピリジン-4-イル)オキシフェニル)ウレア、

5 (19) 4-アミノ-5-フルオロ-3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-1H-キノリン-2-オ  
ン、

10 (20) 4-(4-(1-アミノ-1-メチルエチル)フェニル)-2-(4-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル、

(21) [6-[4-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-フェニ  
ルエチル)アミン、

15 (22) 9-(1-メチルエトキシ)メチル-12-(3-ヒドロキシプロピル)-6H,7H,13H-インデノ[2,1-a]ピロロ[3,4-c]カルバゾー  
ル-5-オン、

(23) N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア、

20 (24) 5-[N-メチル-N-(4-オクタデシルオキシフェニル)アセチル]アミノ-2-メチルチオベンゾイック アシッド、

(25) N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレア、

25 (26) 2-メチル-6-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-ベンゾ[b]チオフェ  
ン-3-カルボキシリック アシッド メチルアミド、

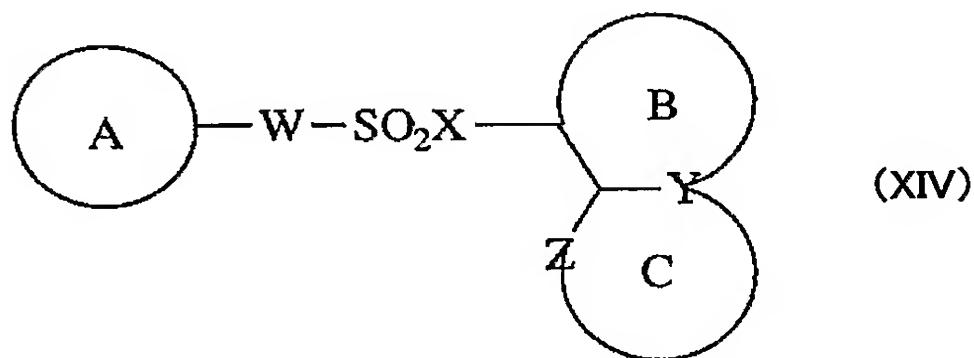
(27) (R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-オール

および

(28) (S) - ((R) - 1 - (4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イルオキシ) プロパン - 2 - オール) 2 - アミノプロパノエートからなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

288. VEGF receptor kinase 阻害物質とともに患者に投与されることを特徴とするスルホンアミド含有化合物を含む医薬組成物であって、前記スルホンアミド含有化合物が、

一般式 (XIV)



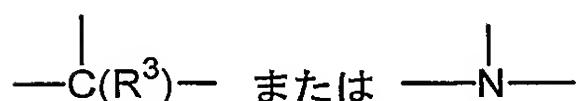
[式中、

A 環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、  
B 環は、置換基を有していてもよい、6 員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を 1 個含む不飽和 6 員ヘテロ環を、  
C 環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を 1 または 2 個含む 5 品ヘテロ環を、

W は、単結合または  $\text{CH}=\text{CH}-$  を、

X は  $-\text{N}(\text{R}^1)-$  または酸素原子を、

Y は



を、

Z は  $-\text{N}(\text{R}^2)-$  を意味し、

ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、意味する。]

5 で表わされる化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物であって、

前記 VEGF receptor kinase 阻害物質が、

4 – (3 – クロロ – 4 – (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) – 7 – メトキシ – 6 – キノリンカルボキサミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

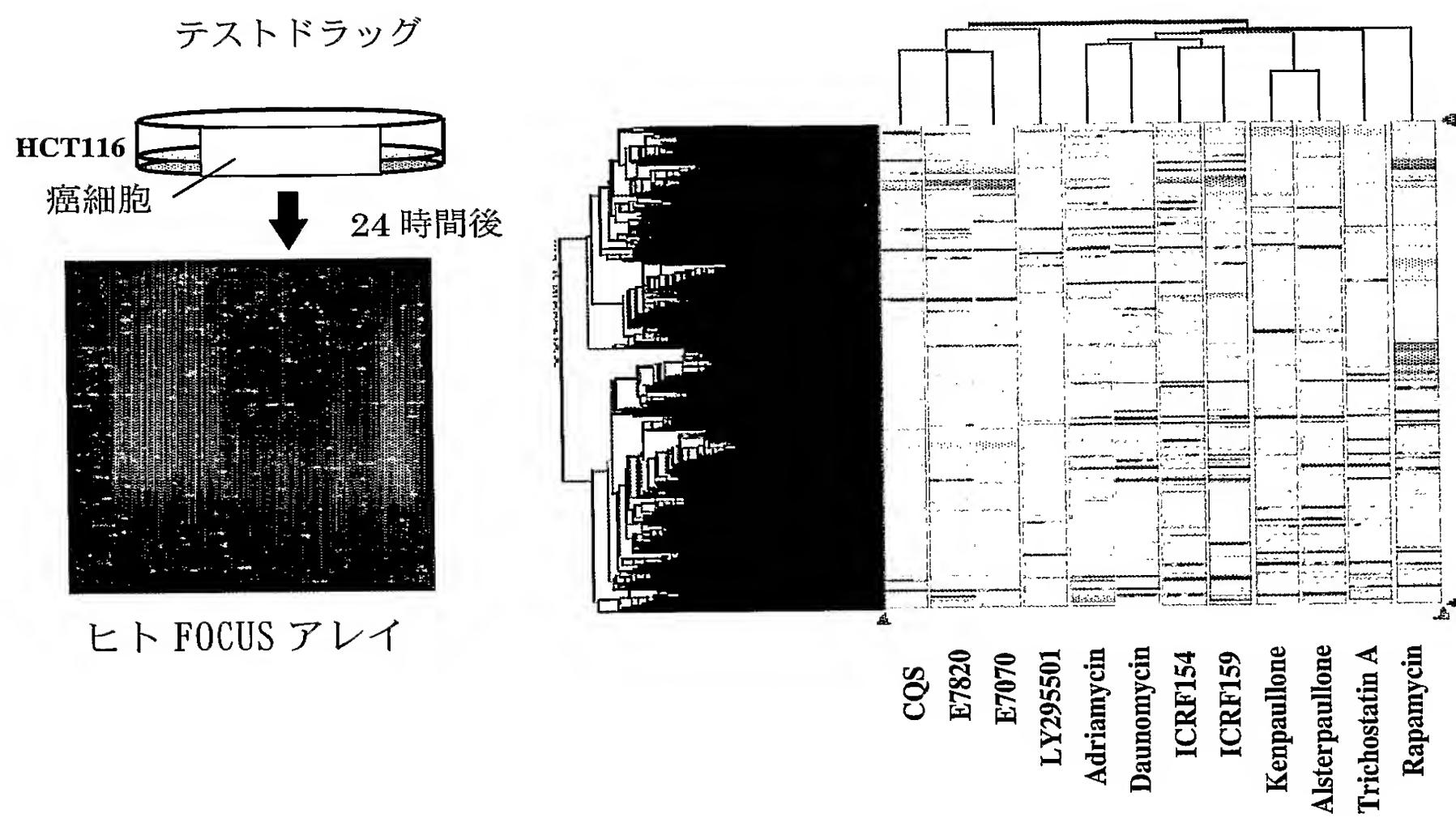
10 289. VEGF receptor kinase 阻害物質が、4 – (3 – クロロ – 4 – (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) – 7 – メトキシ – 6 – キノリンカルボキサミドのメタンスルホン酸塩である、請求項 288 に記載の医薬組成物。

290. スルホンアミド含有化合物が、N – (3 – シアノ – 4 – メチル – 1 H – インドール – 7 –イル) – 3 – シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 287 ~ 289 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

291. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 244、248、287 および 288 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

292. 医薬組成物が、血管新生阻害用医薬組成物である、請求項 244、248、287 および 288 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

図 1



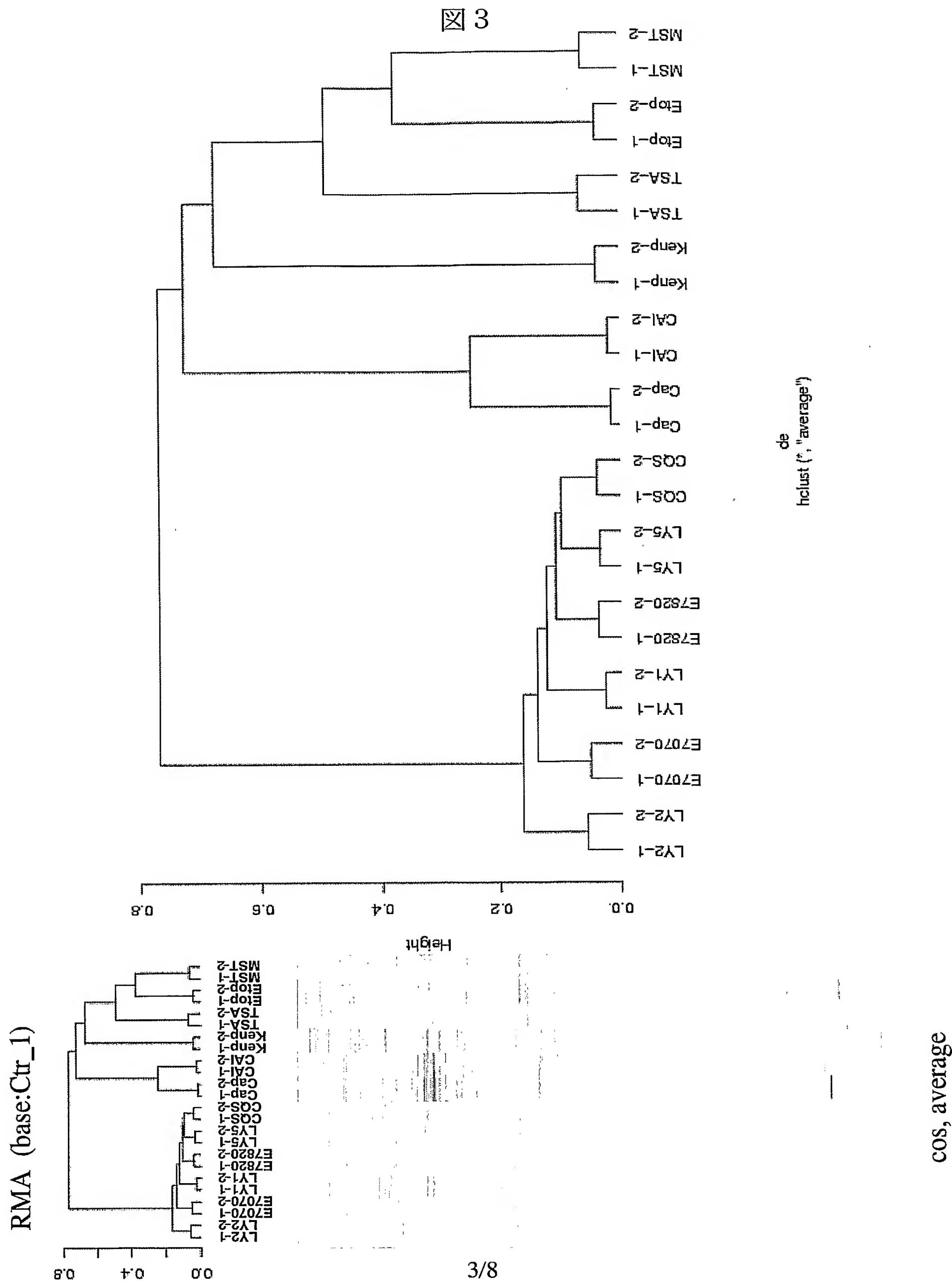
☒ 2

	E7070.1	E7070.2	E7820.1	E7820.2	CQS.1	CQS.2	LY1.1	LY1.2	LY2.1	LY2.2	LY5.1	LY5.2	CAI.1	CAI.2	Cap.1	Cap.2	MST.1	MST.2	Etop.1	Etop.2	TSA.1	TSA.2	Kenp.1	Kenp.2
E7070-1	1.00	0.95	0.87	0.87	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.88	0.88	0.88	0.16	0.17	0.11	0.11	0.35	0.16	0.17	0.31	0.31	0.32	0.32	
E7070-2	0.95	1.00	0.87	0.86	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.85	0.88	0.88	0.17	0.17	0.11	0.11	0.36	0.16	0.17	0.32	0.32	0.32	0.33	
E7820-1	0.87	1.00	0.96	0.90	0.90	0.90	0.88	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.09	0.09	0.09	0.09	0.07	0.07	0.07	0.08	0.08	0.24	0.20	
E7820-2	0.87	0.86	0.96	1.00	0.90	0.90	0.98	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.09	0.09	0.09	0.09	0.07	0.07	0.07	0.08	0.08	0.24	0.25	
CQS-1	0.87	0.87	0.90	0.90	1.00	0.96	0.87	0.87	0.84	0.84	0.83	0.90	0.90	0.13	0.14	0.10	0.10	0.37	0.36	0.16	0.16	0.32	0.29	
CQS-2	0.87	0.87	0.90	0.90	0.96	1.00	0.87	0.87	0.84	0.84	0.83	0.90	0.90	0.14	0.14	0.10	0.10	0.37	0.37	0.16	0.16	0.32	0.29	
LY1-1	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	1.00	0.97	0.82	0.82	0.81	0.89	0.89	0.25	0.25	0.24	0.24	0.30	0.30	0.12	0.12	0.13	0.25	
LY1-2	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	0.97	1.00	0.82	0.82	0.81	0.89	0.88	0.25	0.25	0.24	0.25	0.30	0.30	0.12	0.12	0.13	0.25	
LY2-1	0.86	0.86	0.83	0.83	0.84	0.84	0.84	0.82	0.82	0.82	0.82	0.94	0.85	0.20	0.20	0.14	0.15	0.35	0.35	0.17	0.18	0.34	0.32	
LY2-2	0.86	0.85	0.82	0.82	0.83	0.83	0.81	0.81	0.94	1.00	0.84	0.84	0.19	0.19	0.15	0.15	0.35	0.35	0.18	0.18	0.33	0.31		
LY5-1	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.89	0.89	0.85	0.84	1.00	0.97	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.31	
LY5-2	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.89	0.88	0.85	0.84	0.97	1.00	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.31	
CAI-1	0.16	0.17	0.09	0.09	0.13	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	1.00	0.98	0.75	0.75	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.34	0.25	0.25	
CAI-2	0.17	0.17	0.09	0.09	0.14	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	0.98	1.00	0.75	0.75	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.34	0.25	0.26	
Cap-1	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.24	0.14	0.15	0.15	0.99	1.00	0.75	0.75	0.75	0.75	0.35	0.35	0.31	0.31	0.19	0.19	
Cap-2	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.25	0.15	0.15	0.15	0.99	1.00	0.75	0.75	0.75	0.75	0.34	0.34	0.31	0.31	0.18	0.18	
MST-1	0.35	0.36	0.26	0.27	0.37	0.37	0.30	0.30	0.35	0.35	0.39	0.39	0.39	0.35	0.35	0.35	0.35	0.38	0.38	0.34	0.34	0.25	0.25	
MST-2	0.35	0.36	0.26	0.26	0.36	0.37	0.30	0.30	0.35	0.35	0.39	0.39	0.39	0.38	0.38	0.38	0.38	0.34	0.34	0.31	0.31	0.19	0.19	
Etop-1	0.16	0.16	0.08	0.08	0.16	0.16	0.12	0.12	0.17	0.18	0.21	0.21	0.21	0.34	0.34	0.31	0.31	0.62	0.62	1.00	0.96	0.45	0.45	
Etop-2	0.17	0.17	0.08	0.09	0.16	0.16	0.13	0.13	0.18	0.18	0.22	0.22	0.22	0.33	0.33	0.31	0.31	0.62	0.63	0.96	1.00	0.45	0.45	
TSA-1	0.31	0.32	0.24	0.24	0.32	0.32	0.25	0.25	0.34	0.34	0.33	0.34	0.34	0.25	0.25	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.45	0.45	0.45	
TSA-2	0.31	0.32	0.24	0.25	0.32	0.33	0.26	0.26	0.34	0.34	0.34	0.34	0.34	0.25	0.25	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.45	0.45	0.45	
Kenp-1	0.32	0.32	0.20	0.21	0.29	0.29	0.25	0.25	0.32	0.31	0.31	0.31	0.31	0.25	0.26	0.26	0.26	0.25	0.25	0.24	0.24	0.34	0.34	
Kenp-2	0.32	0.33	0.21	0.21	0.29	0.29	0.25	0.25	0.26	0.26	0.32	0.32	0.32	0.25	0.26	0.26	0.26	0.14	0.14	0.39	0.39	0.24	0.24	

0.7X&lt;1.0

0.4&lt;X&lt;0.7

0&lt;X&lt;0.4



☒ 4

	E7070.1	E7070.2	E7820.1	E7820.2	CQS.1	LY1.1	LY1.2	LY2.1	LY2.2	LY5.1	LY5.2	CAI.1	CAI.2	Cap.1	Cap.2	MST.1	MST.2	Etop.1	Etop.2	TSA.1	TSA.2	Kep.1	Kep.2		
E7070-1	1.00	0.94	0.87	0.86	0.86	0.81	0.81	0.84	0.83	0.86	0.86	0.04	0.04	0.03	0.04	0.24	0.23	0.06	0.06	0.22	0.22	0.19	0.19		
E7070-2	0.94	1.00	0.86	0.85	0.85	0.81	0.81	0.84	0.83	0.86	0.86	0.04	0.04	0.03	0.03	0.24	0.23	0.05	0.06	0.22	0.22	0.19	0.20		
E7820-1	0.87	0.86	1.00	0.96	0.90	0.90	0.86	0.86	0.81	0.80	0.87	0.07	0.07	0.00	0.02	0.22	0.22	0.03	0.03	0.21	0.21	0.12	0.12		
E7820-2	0.87	0.86	0.96	1.00	0.90	0.90	0.85	0.85	0.81	0.80	0.87	0.07	0.07	0.00	0.02	0.21	0.22	0.03	0.04	0.21	0.22	0.12	0.13		
CQS-1	0.86	0.85	0.90	1.00	0.96	0.96	0.85	0.85	0.82	0.81	0.89	0.08	0.08	0.02	0.02	0.28	0.28	0.03	0.03	0.27	0.27	0.17	0.18		
CQS-2	0.86	0.85	0.90	0.90	0.96	1.00	0.86	0.86	0.82	0.81	0.89	0.09	0.09	0.02	0.02	0.28	0.28	0.04	0.04	0.27	0.27	0.17	0.18		
LY1-1	0.81	0.81	0.86	0.85	0.86	1.00	0.97	0.97	0.80	0.79	0.88	0.17	0.17	0.19	0.19	0.20	0.20	0.04	0.04	0.17	0.17	0.15	0.16		
LY1-2	0.81	0.81	0.86	0.85	0.85	0.97	1.00	0.80	0.79	0.87	0.87	0.17	0.17	0.19	0.20	0.20	0.20	0.03	0.04	0.17	0.17	0.15	0.16		
LY2-1	0.84	0.84	0.81	0.81	0.82	0.82	0.80	0.80	1.00	0.93	0.83	0.09	0.09	0.07	0.08	0.23	0.23	0.07	0.08	0.24	0.24	0.20	0.20		
LY2-2	0.83	0.83	0.80	0.80	0.81	0.81	0.79	0.79	0.93	1.00	0.82	0.08	0.08	0.07	0.08	0.23	0.22	0.07	0.07	0.23	0.24	0.19	0.20		
LY5-1	0.86	0.86	0.87	0.87	0.89	0.89	0.88	0.88	0.83	0.82	1.00	0.96	0.09	0.09	0.08	0.08	0.28	0.28	0.11	0.12	0.24	0.24	0.19	0.20	
LY5-2	0.86	0.86	0.87	0.87	0.88	0.88	0.89	0.88	0.87	0.83	0.82	0.96	1.00	0.09	0.09	0.07	0.08	0.28	0.28	0.11	0.12	0.24	0.24	0.19	0.20
CAI-1	0.04	0.04	0.00	0.00	0.02	0.02	0.17	0.17	0.09	0.08	0.09	0.09	1.00	0.98	0.74	0.74	0.26	0.25	0.13	0.13	0.14	0.14	0.14	0.14	
CAI-2	0.04	0.04	0.00	0.00	0.02	0.02	0.17	0.17	0.09	0.08	0.09	0.09	0.98	1.00	0.74	0.74	0.26	0.25	0.13	0.13	0.15	0.15	0.15	0.15	
Cap-1	0.03	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03	0.19	0.19	0.07	0.07	0.08	0.07	0.74	0.74	1.00	0.99	0.28	0.28	0.12	0.12	0.06	0.06	0.06	0.06	
Cap-2	0.04	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.19	0.20	0.08	0.08	0.08	0.08	0.74	0.74	0.99	1.00	0.28	0.28	0.11	0.12	0.06	0.06	0.25	0.25	
MST-1	0.24	0.24	0.22	0.22	0.28	0.28	0.20	0.20	0.23	0.23	0.28	0.28	0.26	0.26	0.28	0.28	0.28	0.28	0.26	0.26	0.26	0.26	0.24	0.25	
MST-2	0.23	0.23	0.22	0.21	0.27	0.27	0.20	0.20	0.23	0.23	0.22	0.28	0.26	0.26	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	0.24	0.25	
Etop-1	0.06	0.05	0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.03	0.07	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08	0.07	0.11	0.11	0.25	0.26	0.57	0.57	0.39	0.39	
Etop-2	0.06	0.06	0.04	0.04	0.07	0.07	0.04	0.04	0.07	0.04	0.04	0.08	0.07	0.07	0.12	0.12	0.25	0.26	0.57	0.57	0.39	0.39	0.12	0.13	
TSA-1	0.22	0.22	0.21	0.21	0.25	0.25	0.17	0.17	0.24	0.23	0.24	0.24	0.13	0.13	0.12	0.12	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.21	0.22	
TSA-2	0.22	0.22	0.22	0.22	0.25	0.25	0.17	0.17	0.24	0.24	0.24	0.24	0.13	0.13	0.12	0.12	0.50	0.50	0.39	0.39	0.93	0.93	1.00	0.22	
Kep-1	0.19	0.19	0.12	0.12	0.17	0.17	0.15	0.15	0.20	0.19	0.19	0.14	0.15	0.15	0.06	0.06	0.12	0.12	0.24	0.24	0.12	0.12	0.22	0.22	
Kep-2	0.19	0.20	0.12	0.13	0.18	0.18	0.16	0.16	0.20	0.20	0.20	0.20	0.14	0.14	0.13	0.13	0.25	0.25	0.13	0.13	0.22	0.22	0.95	1.00	

0.7&lt;X&lt;=1.0

0.4&lt;X&lt;=0.7

0&lt;X&lt;=0.4



図 6

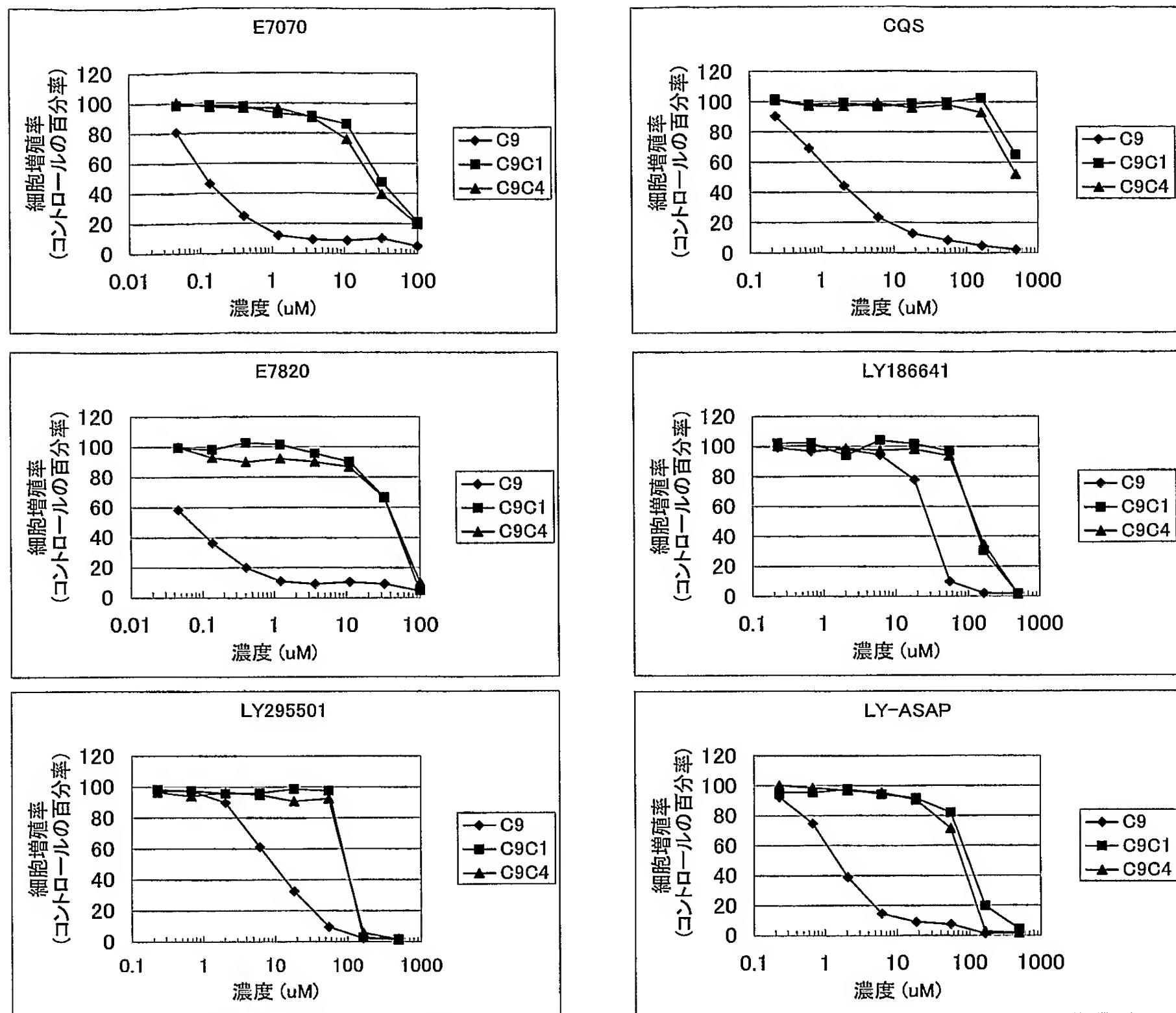


図 7

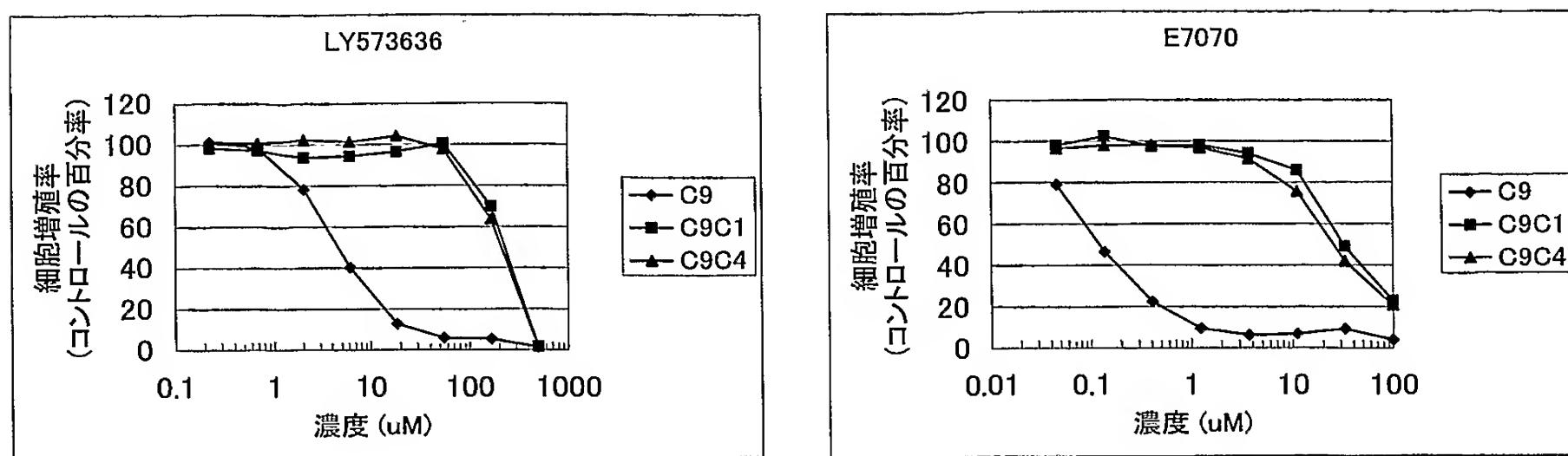
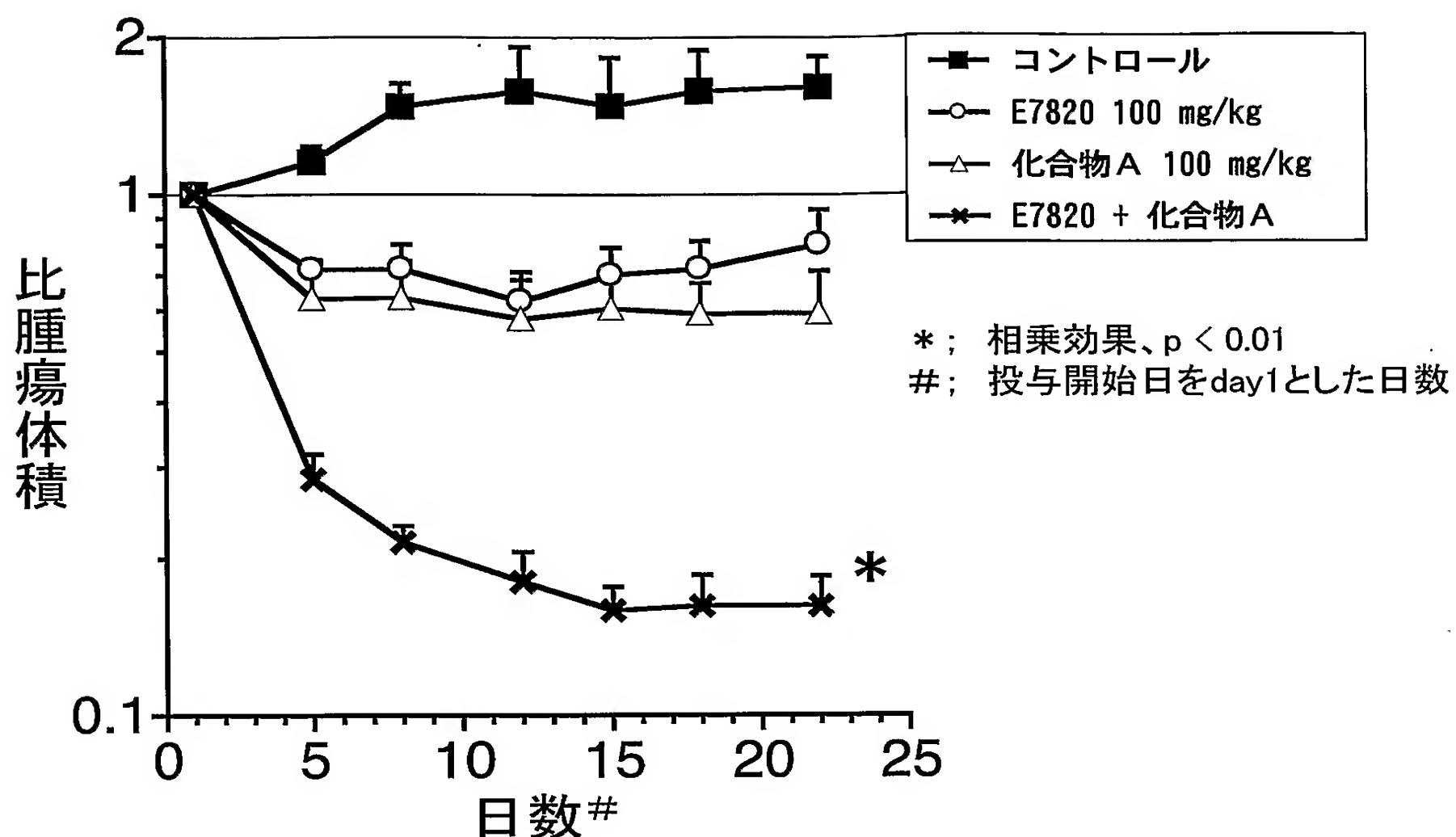


図 8



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017238

### A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K31/404** (2006.01), **A61K31/381** (2006.01), **A61K31/498** (2006.01), **A61K31/64** (2006.01), **A61K39/395** (2006.01), **A61P9/00** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01), **A61K31/635** (2006.01), **A61K31/18** (2006.01), **A61K45/00** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

### B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**A61K31/404** (2006.01), **A61K31/381** (2006.01), **A61K31/498** (2006.01), **A61K31/64** (2006.01), **A61K39/395** (2006.01), **A61P9/00** (2006.01), **A61P35/00** (2006.01), **A61K31/635** (2006.01), **A61K31/18** (2006.01), **A61K45/00** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/074045 A1 (Eisai Co., Ltd.), 12 September, 2003 (12.09.03), Full text & EP 1481678 A1 & US 2005/119303 A1	5-49, 54-98, 103-147, 199-243, 248-292
Y		1-4, 50-53, 99-102, 195-198
X	EP 555036 A2 (ELI LILLY AND CO.), 11 August, 1993 (11.08.93), Full text & JP 5-306277 A & US 5254582 A	244-247 1-4, 50-53, 99-102, 195-198

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
20 October, 2005 (20.10.05)

Date of mailing of the international search report  
01 November, 2005 (01.11.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/017238

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 03/035629 A1 (ELI LILLY AND CO.), 01 May, 2003 (01.05.03), Full text & EP 1442030 A1 & JP 2005-511547 A & US 2004/198784 A1	244-247 1-4, 50-53, 99-102, 195-198
X Y	WO 02/098848 A1 (ELI LILLY AND CO.), 12 December, 2002 (12.12.02), Full text & EP 1401806 A1 & JP 2004-530709 A & US 2004/157741 A1	244-247 1-4, 50-53, 99-102, 195-198
A	Tomoaki TAJIMA et al., "Gan no Kotai Ryoho, Nyugan ni Taisuru Kotai Ryoho", Biotherapy, 2003 Nen 9 Gatsu, Vol.17, No.5, pages 437 to 446	1-147, 195-292

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/017238

**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 148 - 194

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 148 to 194 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III      Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions of claims 1-147 and 195-292 are common to each other in relating to a pharmaceutical composition comprising a sulfonamide based compound combined with an angiogenesis inhibitor. However, since this composition was publicly known before the date of filing of this application as described in, for example, WO 03/074045 A1, the inventions claimed in these claims are not in relationship sharing a special technical feature beyond the prior art and cannot be recognized as being linked with each other so as to form a single general inventive concept.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/017238

Among the inventions claimed in claims 1-147 and 195-292, only a combination of E7820 as a sulfonamide based compound with 4-(3-chloro-4-(cyclopropylaminocarbonyl)aminophenoxy)-7-methoxy-6-quinolinemcarboxamide as an angiogenesis inhibitor is disclosed in the description within the meaning of PCT Article 5 and supported thereby within the meaning of PCT Article 6 to such an extent that a meaningful international search can be carried out.

Therefore, in this international search report, there are indicated results of prior art search carried out under the restriction mainly to sulfonamide based compounds having a 1H-indol-7-ylbenzenesulfonamide skeleton being a fundamental skeleton of E7820 and to angiogenesis inhibitors having a 4-(4-aminocarbonylaminophenoxy)quinoline skeleton being a fundamental skeleton of 4-(3-chloro-4-(cyclopropylaminocarbonyl)aminophenoxy)-7-methoxy-6-quinolinemcarboxamide.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/404 (2006.01), A61K31/381 (2006.01), A61K31/498 (2006.01), A61K31/64 (2006.01), A61K39/395 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), A61K31/635 (2006.01), A61K31/18 (2006.01), A61K45/00 (2006.01)

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/404 (2006.01), A61K31/381 (2006.01), A61K31/498 (2006.01), A61K31/64 (2006.01), A61K39/395 (2006.01), A61P9/00 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), A61K31/635 (2006.01), A61K31/18 (2006.01), A61K45/00 (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/074045 A1 (エーザイ株式会社) 2003.09.12, 全文 & EP 1481678 A1 & US 2005/119303 A1	5-49, 54-98, 103- 147, 199-243, 248-292
Y		1-4, 50-53, 99- 102, 195-198
X	EP 555036 A2 (ELI LILLY AND COMPANY) 1993.08.11, 全文 & JP	244-247
Y	5-306277 A & US 5254582 A	1-4, 50-53, 99- -102, 195-198

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 10. 2005

国際調査報告の発送日

01. 11. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

伊藤 幸司

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/035629 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2003. 05. 01, 全文	244-247
Y	& EP 1442030 A1 & JP 2005-511547 A & US 2004/198784 A1	1-4, 50-53, 99 -102, 195-198
X	WO 02/098848 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2002. 12. 12, 全文	244-247
Y	& EP 1401806 A1 & JP 2004-530709 A & US 2004/157741 A1	1-4, 50-53, 99 -102, 195-198
A	田島 知郎 等, 癌の抗体療法, 乳癌に対する抗体療法, Biotherapy, 2003年9月, 第17巻, 第5号, 第437-446頁	1-147, 195-292

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲148—194は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

つまり、

請求の範囲148—194は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲\_\_\_\_\_は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲\_\_\_\_\_は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1—147、195—292に記載された発明は、スルホンアミド含有化合物と血管新生阻害物質とを組み合わせた医薬組成物である点で共通するものの、斯かる組成物は、例えば、WO 03/074045 A1に記載されているように、この出願前に公知であるから、前記請求の範囲に記載された発明は、先行技術を越える特別な技術的特徴を共有する関係ではなく、单一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

請求の範囲 1-147、195-292 に記載された発明のうち、有意義な国際調査を行うことが出来る程度に、PCT 第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、スルホンアミド含有化合物としては E7820、また、血管新生阻害物質としては 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドに限られる。

したがって、本国際調査報告においては、スルホンアミド含有化合物としては E7820 の基本骨格である 1H-インドール-7-イル-ベンゼンスルホンアミド骨格を有するもの、また、血管新生阻害物質としては 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミドの基本骨格である 4-(4-アミノカルボニルアミノフェノキシ)キノリン骨格を有するものに主に限定して行った先行技術調査の結果が示してある。